

MODULARIO
LCA - 101

06.05.2004

Mod. C.E. - 1-4-7

BEST AVAILABLE COPY

REC'D 11 JUN 2004

06.05.2004

WIPO

PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

EP04 / 50592

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**
N. **FI2003 A 000113**



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

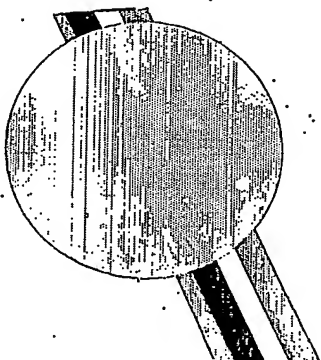
27 APR. 2004

Roma, li

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotta



AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

MODULO



DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (1)

1) Denominazione MENARINI RICERCHE S.P.A.

Residenza POMEZIA (ROMA)

2) Denominazione

Residenza

codice 015500P104977

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Brighenti Livio

denominazione studio di appartenenza

via L.no A. Vespucci

NOTARBARTOLO & GERVASI S.P.A.

cod. fiscale

n. 24

città FIRENZE

cap 50123

(prov) FI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n. 1

città

cap

(prov)

D. TITOLO

Composti lineari NK-2 antagonisti con caratteristiche basiche e formulazioni che li contengono.

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

E. INVENTORI DESIGNATI

1) FATTORI Daniela

2) PORCELLONI Marina

SE ISTANZA: DATA 11/11/90

N° PROTOCOLLO

3) D'ANDREA Piero

4) ROSSI Cristina

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato S/R

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA.

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1

PROV

n. pag 157

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) 0

PROV

n. tav. 100

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) 0

RIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) 0

RIS

designazione inventore

Doc. 5) 0

RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) 0

RIS

autorizzazione e atto di cessione

Doc. 7) 0

RIS

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire € Quattrocentosettantadue/56

COMPILATO IL 24/04/1993

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

NOTARBARTOLO & GERVASI spa

obbligatorio

CONTINUA SU/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO I. A. A. DI

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

FI 20034 000113

codice 48

L'anno millesimato

DUEMILATRE

il giorno

VENTTQUATTRO

del mese di

LAPRILE

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Brighenti Livio



L'UFFICIALE ROGANTE

A. RICHIEDENTE (1)

Denominazione			
Residenza			
Denominazione			
Residenza			
Denominazione			
Residenza			
Denominazione			
Residenza			
Denominazione			
Residenza			
Denominazione			
Residenza			
Denominazione			
Residenza			

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome		cognome nome	
05 ALTAMURA Maria			
06 MAGGI Carlo Alberto			

F. PRIORITA

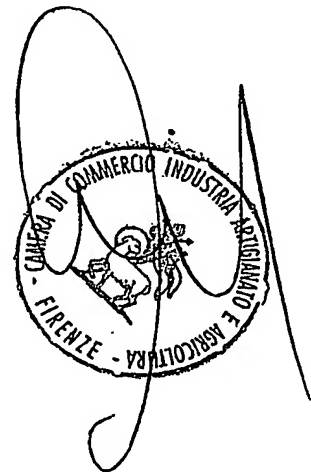
razione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE Data N° Protocollo

FIRMA DEL (1) RICHIEDENTE (1)

Luigi Bignardi

NOTAR BARTOLO & GERVA SI spa

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

PROSPETTO A

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

REG. 2003A 000113

DATA DI DEPOSITO

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

MENARINI RICERCHE S.P.A.

Residenza

POMEZIA (ROMA)

B. TITOLO

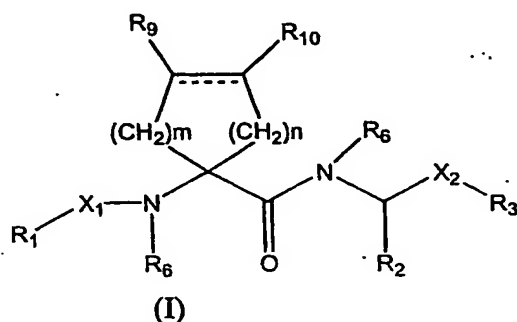
Composti lineari NK-2 antagonisti con caratteristiche basiche e formulazioni che li contengono.

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Sono descritti composti di formula (I) a struttura lineare aventi caratteristiche basiche utili come NK2 antagonisti; sono inoltre descritte composizioni farmaceutiche contenenti detti composti.



M. DISEGNO



H 2003A 000113

Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal titolo:

Composti lineari NK-2 antagonisti con caratteristiche basiche e formulazioni che li contengono

A nome: Menarini Ricerche Spa

Con sede a: Pomezia (Roma)

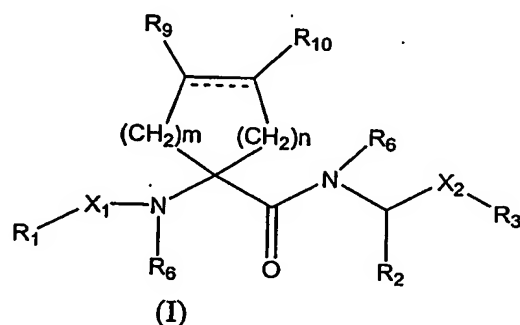
Inventori designati: Daniela Fattori, Marina Porcelloni, Piero D'Andrea, Cristina Rossi, Maria Altamura, Carlo Alberto Maggi.

Depositato il _____ con il n _____

Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce ad antagonisti delle tachichinine in generale, e della neurochinina A in particolare, ed al loro impiego in formulazioni farmaceutiche.

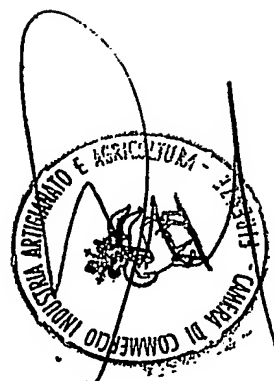
In particolare, la presente invenzione riguarda composti aventi la seguente formula generale:



dove:

X1 è un gruppo -NR₆-CO-, -CO-, -NR₆-CS-

R1 è un gruppo arile scelto fra piridina, tiofene, benzene, naftalene, bifenile, fenil-tiofene, benzotiofene, benzofurano, indolo N-sostituito con un gruppo R₇; dove tale gruppo arile può essere eventualmente sostituito con uno o più gruppi indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente



sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometilco), C1-6 alchilossi, eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometossilico), -OH, -NHR7, -N(R7)2, -SR7, -CONHR7, -COR7, -COOR7, -R8COOR7, -OR8COOR7, -R8COR7, -CONHR7, -R8CONHR7, -NHCOR7, -nitro, dove R7 è idrogeno o C1-6 alchile a catena lineare o ramificata, e R8 è un gruppo C1-6 alchilene a catena lineare o ramificata;

R6 è scelto da un gruppo costituito da idrogeno o un C1-6 alchile a catena lineare o ramificata;

la linea spezzata indica un possibile doppio legame ed n ed m possono essere indipendentemente 0, 1, 2;

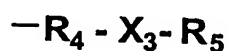
R9 ed R10 sono scelti indipendentemente nel gruppo idrogeno, C1-6 alchile o possono essere collegati a formare un gruppo aromatico scelto in un gruppo fenile

X2 è scelto nel gruppo costituito da $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_q-CO-$, $-(CH_2)_s-O-(CH_2)_q-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CO-$, $CH=CH-O-(CH_2)_q-$ dove p può essere 2, 3, 4; q può essere 2, 3, 4; ed s può essere 1, 2;

R2 è scelto da un gruppo costituito da un radicale aril-alchilico o arilico dove la parte arilica è scelta in un gruppo costituito da benzotiofene, indolo, piridina, pirrolo, benzofurano, tiofene, benzene, naftalene, imidazolo, bifenile, e può essere eventualmente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente sostituiti con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometilco), C1-6 alchilossi, eventualmente sostituiti con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometossilico), -OH, -NHR7, -N(R7)2, -SR7,

-CONHR7, -COR7, -COOR7, -R8COOR7, -OR8COOR7, -R8COR7, -CONHR7, -R8CONHR7, -NHCOR7, -nitro, dove R7 è idrogeno o C1-6 alchile a catena lineare o ramificata, e R8 è un gruppo C1-6 alchilene a catena lineare o ramificata,

R3 contiene almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche ed è scelto da un gruppo di formula generale:



dove R4 è scelto da un gruppo costituito da:

- un gruppo amminico -NR6-,
- un eterociclo alifatico contenente uno o due eteroatomi scelti fra N, S e O, ed eventualmente sostituito con uno o due gruppi C1-6 alchile;

X3 può essere un semplice legame oppure è scelto nel gruppo costituito da - (CH2)t-, -CO-, -O-(CH2)t-, -O-, -NH-CO-CH2-, -NH-CO- ove t può essere 1, 2, 3;

R5 è:

- un eterociclico alifatico, scelto nel gruppo costituito da pirrolidina, piperidina, morfolina, tetraidropirano, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano, 1,4-dioxa-spiro [4,5]decano, dioxano, eventualmente sostitute con uno o più gruppi C1-6 alchile, idrossimetile, -OH, cianometile, C1-6 alchilossi
- un gruppo scelto fra -NR₁₁R₁₂, -OR₁₁ ove R₁₁, R₁₂ sono indipendentemente scelti nel gruppo: idrogeno, C1-6 alchile.
- un arile scelto fra tiofene, piridina, furano o fenile eventualmente sostituito con uno o più gruppi alogeno, C1-6 alchile, C1-6 alchilossi, OH;

Fanno parte della presente invenzione anche i composti 'retroinversi', cioè i composti aventi la struttura di formula generale (I), ma in cui uno o più legami ammidici vengono invertiti.

La presenza di almeno un gruppo amminico in R3, che impartisce ai composti una caratteristica basica può essere considerata una caratteristica strutturale saliente.

Fanno parte della presente invenzione anche i sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula (I) con acidoi organici ed inorganici scelti nel gruppo: acido cloridrico, solforico, fosforico, acetico, trifluoroacetico, ossalico, malonico, maleico, fumarico, succinico, tartarico e citrico. Inoltre, sono parte integrante della presente invenzione tutti i possibili diastereoisomeri o miscele degli stessi dovuti all'introduzione nella sequenza di formula generale (I) di residui o gruppi che possiedano centri chirali

I composti di formula (I), ad attività antagonista recettoriale delle tachichinine, si rivelano utili per il trattamento di malattie in cui la neurochinina A svolge un ruolo patogenetico.

Stato dell'arte

Le tachichinine sono una famiglia di almeno tre peptidi, conosciuti come Sostanza P, Neurochinina A (NKA) e Neurochinina B (NKB).

La ricerca nel campo di antagonisti delle tachichinine, principalmente basata sulla sostituzione singola o multipla degli amminoacidoi della sequenza di agonisti peptidici della Sostanza P e delle altre tachichinine, ha portato alla scoperta di nonapeptidi contenenti una o più unità di D-triptofano (Regoli et al. Pharmacol 28,301 (1984)). D'altra parte i problemi derivanti dall'utilizzo di peptidi ad alto peso molecolare come farmaci (molteplicità di siti di attacco



idrolitico enzimatico, scarse caratteristiche di biodisponibilità, rapida escrezione da parte di fegato e reni) hanno indotto alla ricerca del minimo frammento peptidico ancora in grado di esercitare l'azione antagonista. Questi studi hanno portato alla individuazione di peptidi biciclici e monociclici, opportunamente derivatizzati, antagonisti della neurochinina A (brevetto WO-9834949 e WO200129066).

Come antagonisti selettivi della Sostanza P, sono stati rivendicati numerosi composti, ad esempio in WO9519966, WO9845262, ma oltre ad essere composti selettivi per il recettore NK1 questi composti hanno caratteristiche strutturali diverse rispetto a quelli della presente invenzione, fra cui massimamente, la mancanza di un gruppo amminico basico.

Sempre fra gli antagonisti NK1 possiamo anche ricordare quelli descritti in WO200014109; in questi non vi è un ammino acido alfa-alfa disostituito ed il gruppo basico, se pur presente, si trova in posizioni molto diverse rispetto a quella dei composti oggetto della presente invenzione.

Anche in EP394989 i composti ad attività NK1 descritti non hanno generalmente un gruppo basico e non presentano un ammino acido alfa-alfa disostituito.

In Biorganic & Med. Chem. (1994), 2 (2), 101-113 (S. Boile et; al.) vengono descritti composti ad attività antagonista NK2 contenenti una fenilalanina alfa alfa disostituita, ma non hanno caratteristiche basiche e non sono riconducibili alla struttura descritta con la formula generale I.

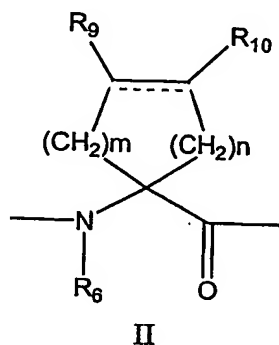
In WO9404494 si descrivono NK1 antagonisti che presentano un ammino acido alfa alfa disostituito, ma la cui struttura non corrisponde alla formula

generale (I) in particolare per la presenza, fra l'altro, di un gruppo -O-CO- al posto di X1.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

E' stato sorprendentemente trovato, e ciò costituisce una fondamentale caratteristica della presente invenzione, che i composti di formula generale (I), precedentemente definiti, di natura non peptidica hanno migliori caratteristiche di inibizione del legame delle tachichinine sul recettore NK2, e attività antagonista in vivo rispetto ai prodotti rivendicati nei brevetti riportati.

Un gruppo preferito di composti della presente invenzione comprende i composti descrivibili dalla formula generale (I) dove il residuo amminoacidoico di formula generale II:



è scelto nel gruppo costituito dai residui amminoacidoici di: acido 1-amminocicloesano-1-carbossilico (Ac6c), acido 1-amminociclopentano-1-carbossilico (Ac5c), acido 1-amminociclopent-3-ene-1-carbossilico (Ac5c), acido 1-amminoindano-1-carbossilico (1-Aic), acido 2-amminoindano-2-carbossilico (2-Aic), acido 2-amminotetralina-2-carbossilico (2-Atc), e gli altri gruppi sono come definiti precedentemente.

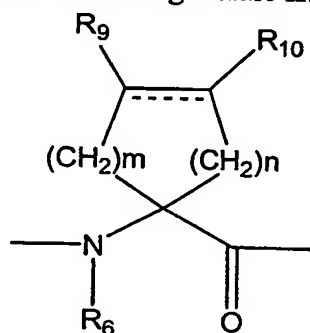
Costituiscono un gruppo di composti preferiti secondo la presente invenzione i composti aventi formula generale (I), in cui:

- X1 è un gruppo CO

R1 è un gruppo arile scelto fra naftalene, benzotiofene, benzofurano, indolo N-sostituito con un gruppo R7; ove tale gruppo arile è eventualmente sostituito con uno o più gruppi indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometilco), C1-6 alchilossi, eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometossilico), -OH, -NHR7, -N(R7)2, -SR7, -CONHR7, -COR7, -COOR7, -R8COOR7, -OR8COOR7, -R8COR7, -CONHR7, -R8CONHR7, -NHCOR7, -nitro, dove R7 è idrogeno o C1-6 alchile a catena lineare o ramificata, e R8 è un gruppo C1-6 alchilene a catena lineare o ramificata;

- R6 è scelto da un gruppo costituito da idrogeno o un C1-6 alchile a catena lineare o ramificata;

- il residuo amminoacidoico di formula generale II:

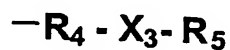


II

è scelto nel gruppo costituito da residui amminoacidoici di: acido 1-amminocicloesano-1-carbossilico (Ac6c), acido 1-amminociclopentano-1-carbossilico (Ac5c),

R2 è un gruppo fenilmetile eventualmente sostituito sulla parte fenilica con uno o due gruppi indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile, C1-6 alchilossi, OH

- X2 è come precedentemente definito
- R3 contiene almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche e rappresenta un gruppo:



in cui R4 è scelto nel gruppo:

- un gruppo amminico -NR6-,
- un eterociclo alifatico scelto fra piperidina, piperazina, pirrolidina eventualmente sostituito con uno o due gruppi C1-6 alchile;

X3 può essere un semplice legame oppure è scelto nel gruppo costituito da - (CH2)t-, -CO-, ove t può essere 1, 2, 3;

R5 è :

- un eterociclico alifatico, scelto nel gruppo costituito tetraidropirano, morfolina, piperidina eventualmente sostitute con uno o più gruppi C1-6 alchile, idrossimetile, -OH, cianometile, C1-6 alchilossi
- un gruppo scelto fra -NR₁₁R₁₂, -OR₁₁ ove R₁₁, R₁₂ sono indipendentemente scelti nel gruppo: idrogeno, C1-6 alchile.
- un arile scelto fra tiofene, furano o fenile eventualmente sostituito con uno o più gruppi alogeno, C1-6 alchile, C1-6 alchilossi, OH;

Fra questi sono particolarmente preferiti i composti in cui : X1 è un gruppo -CO-

R1 è un gruppo benzotiofene, che può essere eventualmente sostituito con uno o due gruppi indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre,

il residuo amminoacidoico di formula generale (III) è acidoo 1-amminociclopentano-1-carbossilicoo (Ac5c),

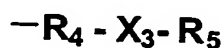


R6 è idrogeno;

R2 è fenil-metile con il gruppo fenile eventualmente sostituito con un C1-6 alchile;

X2 è scelto nel gruppo costituito da $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_q-CO-$, $-(CH_2)_s-O-$, $(CH_2)_q-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CO-$, dove p è 3; q è 2; ed s è 1;

R3 contiene almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche e rappresenta un gruppo:



in cui

R4 è scelto da un gruppo costituito da:

- un gruppo amminico $-NR_6-$,
- un eterociclo alifatico scelto fra piperidina e piperazina

X3 può essere un semplice legame oppure è scelto nel gruppo costituito da $-(CH_2)_t-$, $-CO-$, ove t può essere 1, 2, 3;

R5 è:

- un tetraidropirano,
- un gruppo scelto fra $-NR_{11}R_{12}$, $-OR_{11}$ ove R_{11} , R_{12} sono indipendentemente scelti nel gruppo: idrogeno, metile;
- un fenile.

R6 è idrogeno;

Fra i significati usati nella presente descrizione si considerano come preferiti :
per alogeni un gruppo scelto fra fluoro, cloro, bromo o iodio; per C1-6 alchile un gruppo scelto fra metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, ter-butile o ,se eventualmente sostituito con fluoro, trifluorometile; per C1-6 alchilossi un gruppo in cui la parte alchilica è scelta fra metile, etile, n-propile, isopropile, n-

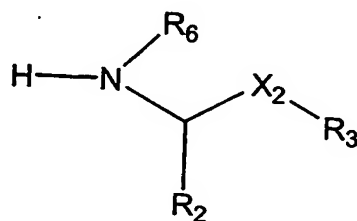
butile, ter-butile o, se eventualmente sostituito con fluoro, trifluorometile; per C1-6 alchilene un gruppo scelto fra metilene, etilene, trimetilene, tetrametilene.

I composti della presente invenzione hanno mostrato un'attività antagonista dell'azione della Sostanza P, Neurochinina A, Neurochinina B, ma si sono dimostrati particolarmente selettivi nell'antagonizzare l'azione della Neurochinina A.

Possono essere quindi utilizzati come farmaci nella cura e nella prevenzione di malattie in cui siano implicate come neuromodulatori le tachichinine in generale ed in particolare la Neurochinina A. Solo a titolo di esempio si possono riportare patologie di tipo respiratorio, come asma e rinite allergica, bronchite cronica ostruttiva, oftalmico, come congiuntiviti, cutaneo, come dermatiti allergiche e da contatto e psoriasi, intestinale, come colon irritabile, colite ulcerosa e morbo di Crohn, gastrico, urinario, come cistite e incontinenza, disfunzioni erettili, del sistema nervoso centrale, come ansia, depressione o schizofrenia, oppure patologie tumorali, autoimmunitarie o correlate all'AIDS, disfunzioni erettili, patologie cardiovascolari, neuriti, neuralgie e trattamento del dolore, in particolare quello viscerale, processi infiammatori, come osteoartrite o artrite reumatoide.

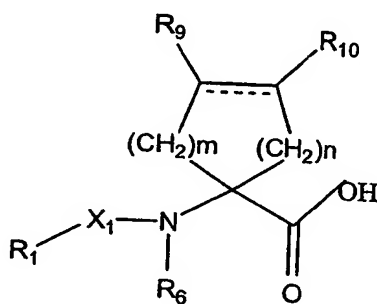
I composti di formula generale (I), come sopra definiti, possono venir preparati secondo metodiche descritte in letteratura e perfettamente note all'uomo dell'arte, quali ad esempio reazioni di condensazione ammidica, di sostituzione, di addizione o di amminazione riduttiva.

A titolo di esempio, si può realizzare la sintesi di questi composti accoppiando la parte della molecola con caratteristiche basiche, avente la struttura di formula III

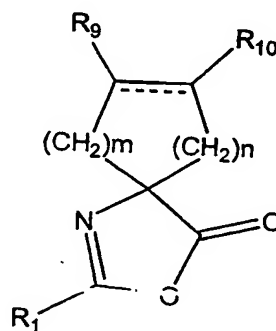


III

con l'altra parte della molecola, come acido avente formula generale IV o come un ossazolidinone di formula V



IV



V

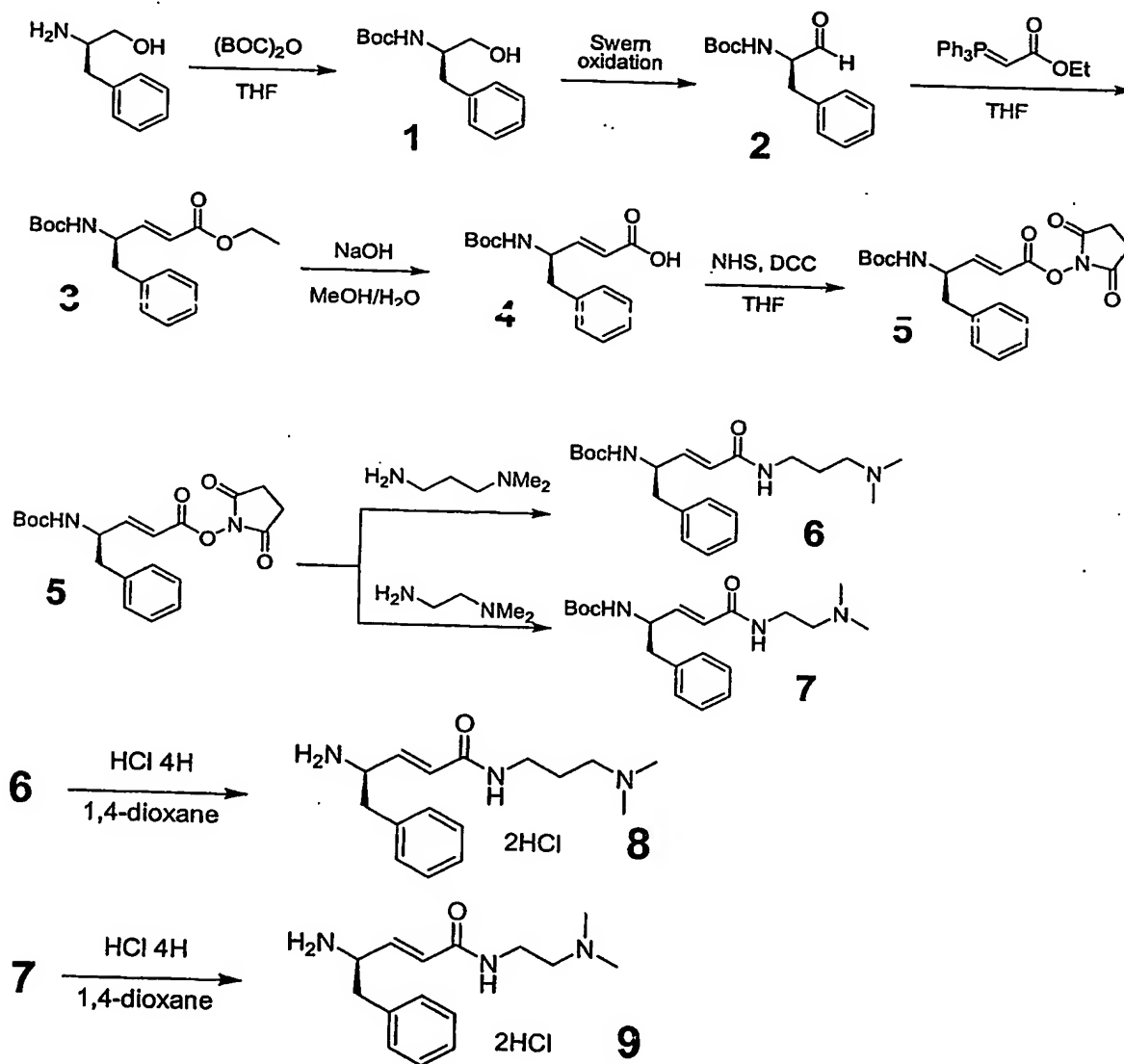
secondo modi ben molti. Nella parte più specificamente dedicata agli esempi vari schemi descrivono nel dettaglio le vie sintetiche seguite per i vari composti descritti, ma tali vie sintetiche e relativi schemi hanno necessariamente valore di esempi e non devono essere considerati in senso limitativo.

I composti della presente invenzione possono esistere in varie forme isomeriche. Infatti, frequentemente mentre la configurazione del carbonio legato al sostituito R_5 è univocamente prefissata, impiegando durante la sintesi lo specifico isomero del derivato amminoacidoico, gli altri prodotti di partenza possono essere costituiti da miscele di stereoisomeri di difficile

separazione. Pertanto i composti della presente invenzione possono essere ottenuti come miscele di diastereoisomeri. Dette miscele possono essere risolte per cromatografia. I composti di formula (I) possono comunque essere impiegati sia come singoli enantiomeri che sotto forma di miscele di isomeri.

Vengono qui di seguito riportati alcuni esempi rappresentativi della presente invenzione ed il metodo per la loro sintesi:

SCHEMA SINTETICO PER I COMPOSTI 6 E 7



ESEMPIO 1

1R-(1-Idrossimetil-2-fenil-etil)-carbammico acido tert-butil estere (1).

Ad una soluzione di D-fenil alaninol (1.5 g, 9.9 mmol, 1 eq) in THF anidro (10 mL) sotto agitazione magnetica viene aggiunto di-*t*-butil dicarbonato (2.7 mL, 11.9 mmol, 1.2 eq.) e la miscela risultante lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 12 ore. Il solvente viene quindi distillato sotto pressione ridotta. Il residuo isolato è ricristallizzato AcOEt/esano per dare 2.1 g (8.35 mmol, resa = 84%) di (1-Idrossimetil-2-fenil-etil)-carbammico acido tert-butil estere (1). HPLC (metodo A): Rt = 8.89 min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.31 (s, 9H, C(CH $_3$) $_3$); 2.54 (m, 1H, PhCHH); 2.81 (dd, 1H, PhCHH, J = 5.4, 13.5 Hz); 3.15-3.40 (m, 2H, CH $_2$ OH); 3.44-3.70 (m, 1H, OH); 4.63-4.77 (m, 1H, NHCH); 6.59 (d, 1H, NH, J = 8.4 Hz); 7.07-7.14 (m, 5H, Ph)

ESEMPIO 2

1R-(1-Formil-2-fenil-etil)-carbammico acido tert-butil estere (2).

Ad una soluzione di ossalil cloruro distillato (1.5 mL, 11.94 mmol, 1.5 eq.) in DCM (20 mL) sotto agitazione magnetica mantenuta a -60 °C (un bagno di ghiaccio secco/acetone) sotto atmosfera di azoto viene aggiunto DMSO anidro (1.70 mL, 23.87 mmol, 3.0 eq.) e la risultante miscela agitata a -60°C per 10 minuti. Una soluzione di (1-Idrossimetil-2-fenil-etil)-carbammico acido tert-butil estere (1) (2.0 g, 7.96 mmol, 1.0 eq.) in DCM (40 mL) a -60°C viene quindi aggiunta e la miscela risultante mantenuta sotto agitazione per 15 minuti. DIPEA (8.15 mL, 47.75 mmol, 6.0 eq.) viene infine aggiunta e la soluzione ottenuta mantenuta a -60°C per ulteriori 5 minuti. Alla reazione lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente vengono aggiunti 60 mL di

acqua e la risultante miscela bifasica lasciata sotto agitazione per 10 minuti. Si trasferisce il tutto in imbuto separatore, si aggiunge DCM (60 mL), si dibatte e si separano le fasi. La fase organica viene quindi lavata con una soluzione 1N di HCl (100 mL) e *brine* (100 mL) anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e portata a secchezza. (1-Formil-2-fenil-etil)-carbammico acido tert-butil estere (2) viene ottenuto come solido giallo pallido (1.98 g, 7.96 mmol, resa quantitativa) pulito per ¹H-NMR che viene utilizzato senza ulteriore purificazione.

¹H NMR (δ, DMSO-d₆, 300 MHz): 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.71 (dd, 1H, PhCHH, *J* = 10.2, 13.8 Hz); 3.09 (dd, 1H, PhCHH, *J* = 10.2, 13.8 Hz); 3.98-4.18 (m, 1H, NHCH); 7.12-7.44 ((m, 5H, Ph); 9.52 (s, 1H, COH).

ESEMPIO 3

4R-4-tert-butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido etil estere (3)

Una miscela di (1-formil-2-fenil-etil)-carbammico acido tert-butil estere (2) (1.98 g, 7.96 mmol, 1 eq.) e (carbetossimetilene)trifenilfosforano (2.93 g, 8.42 mmol, 1.06 eq.) in DCM (70 mL) viene mantenuta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 3 ore. Si concentra la soluzione sotto pressione ridotta ed il prodotto grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia flash eluendo con una miscela di etere di petrolio/acetato di etile 90:10 fino all'uscita del primo sottoprodotto (*R_f* = 0.65 in etere di petrolio :AcOEt 90:10) e poi con una miscela etere di petrolio:AcOEt 80:20. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato (*R_f* = 0.32 in etere di petrolio:AcOEt 90:10) vengono riunite ed il solvente distillato sotto pressione ridotta. 4-tert-butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido etil estere (3) viene ottenuto come solido bianco cristallino (2.15 g, 6.73 mmol, resa = 84.6%).

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.20 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.0$ Hz); 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.71 (dd, 1H, PhCHH , $J = 9.3, 13.5$ Hz); 2.85 (dd, 1H, PhCHH , $J = 5.4, 13.5$ Hz); 4.11 (q, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7.0$ Hz) 4.26-4.47 (m, 1H, NHCH); 5.82 (d, 1H, COCH , $J = 15.7$ Hz); 6.85 (dd, 1H, COCHCH , $J = 5.4, 15.7$ Hz); 7.09-7.42 (m, 5H, Ph).

ESEMPIO 4

4R-4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido (4)

4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido etil estere (3) (2.15 g, 6.73 mmol) viene idrolizzato con NaOH 1N in MeOH/acqua. La reazione è immediata. HCl 2N è quindi aggiunto goccia a goccia fino a totale precipitazione del prodotto che viene raccolto per filtrazione su imbuto buckner lavando con acqua. 4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido (4) viene ottenuto come solido bianco (1.75 g, 6.06 mmol, resa = 90%).

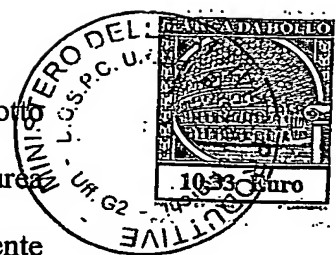
HPLC (metodo A): $R_t = 10.05$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.30 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.71 (m, 1H, PhCHH); 2.83 (dd, 1H, PhCHH , $J = 6.0, 13.5$ Hz); 3.97-4.43 (m, 1H, NHCH); 5.73 (d, 1H, COCH , $J = 15.7$ Hz); 6.77 (dd, 1H, COCHCH , $J = 5.4, 15.7$ Hz); 7.08-7.42 (m, 5H, Ph).

ESEMPIO 5

4R-4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido 2,5-diosso-pirrolidin-1-il estere (5)

Ad una soluzione di 4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido (4) (1.50 g, 5.14 mmol, 1.0 eq.) in THF (25 mL) mantenuta a 0 °C utilizzando un bagno di ghiaccio vengono aggiunte N-Idrossisuccinimide (0.59 g, 5.14 mmol, 1.0 eq.) e di seguito N,N'-diciclohexilcarbodiimide (1.06 g, 5.14 mmol, 1.0



eq.) in tre porzioni in 10 minuti. La risultante miscela viene lasciata sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 12 ore. La dicicloesilurea solida formatosi viene eliminata per filtrazione lavando con THF. Il solvente viene poi rimosso per distillazione sotto pressione ridotta per dare 4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido 2,5-diosso-pirrolidin-1-il estere (5) come solido bianco spugnoso (1.94 g, 5.00 mmol, resa = 97%). HPLC (metodo A): Rt = 10.56 min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.70-2.77 (m, 1H, PhCHH); 2.83 (s, 4H, CH_2CH_2); 2.94 (dd, 1H, PhCHH , $J = 5.3, 13.6$ Hz); 4.32-4.71 (m, 1H, NHCH); 6.14 (d, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, $J = 15.6$ Hz); 7.06-7.49 (m, 5H, Ph + 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$).

ESEMPIO 6

1R-[1-Benzil-3-(3-dimetilamino-propilcarbamoyl)-allil]-carbammico acido tert-butil estere (6).

3-dimetilaminopropilammina (0.071 mL, 0.566 mmol, 1.1 eq.) viene aggiunta ad una soluzione di 4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido 2,5-diosso-pirrolidin-1-il estere (5) (0.200 g, 0.515 mmol, 1.0 eq.) in THF anidro (6.0 mL) e la miscela risultante lasciata sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 3 ore. AcOEt (5 mL) ed una soluzione al 10% di NaHCO_3 (10 mL) vengono aggiunti e le fasi separate. La fase organica viene quindi lavata con acqua (10 mL) e *brine* (10 mL), seccata su Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. Il prodotto [1-Benzil-3-(3-dimetilamino-propilcarbamoyl)-allil]-carbammico acido tert-butil estere (6) ottenuto viene utilizzato nella successiva reazione senza ulteriore purificazione.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.52 (t, 2H, NCH_2CH_2 , $J = 7.0$ Hz); 2.10 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.18 (t, 2H, NCH_2 , $J = 7.2$ Hz); 2.68-2.85 (m, 2H, CONCH_2); 2.95-3.19 (m, 2H, PhCH_2); 4.16-4.43 (m, 1H, NHCH); 5.88 (d, 1H, COCH , $J = 15.4$ Hz); 6.56 (dd, 1H, COCHCH , $J = 5.7$, 15.4 Hz); 7.07 (d, 1H, OCONH , $J = 8.7$ Hz); 7.13-7.40 (m, 5H, Ph); 7.93-8.11 (m, 1H, NH).

In modo analogo è stato preparato :

ESEMPIO 7

1R-[1-Benzil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-allil]-carbammico acido tert-butil estere (7)

Il prodotto viene utilizzato in reazioni successive senza ulteriore purificazione.

HPLC (metodo A): $R_t = 7.09$ min.

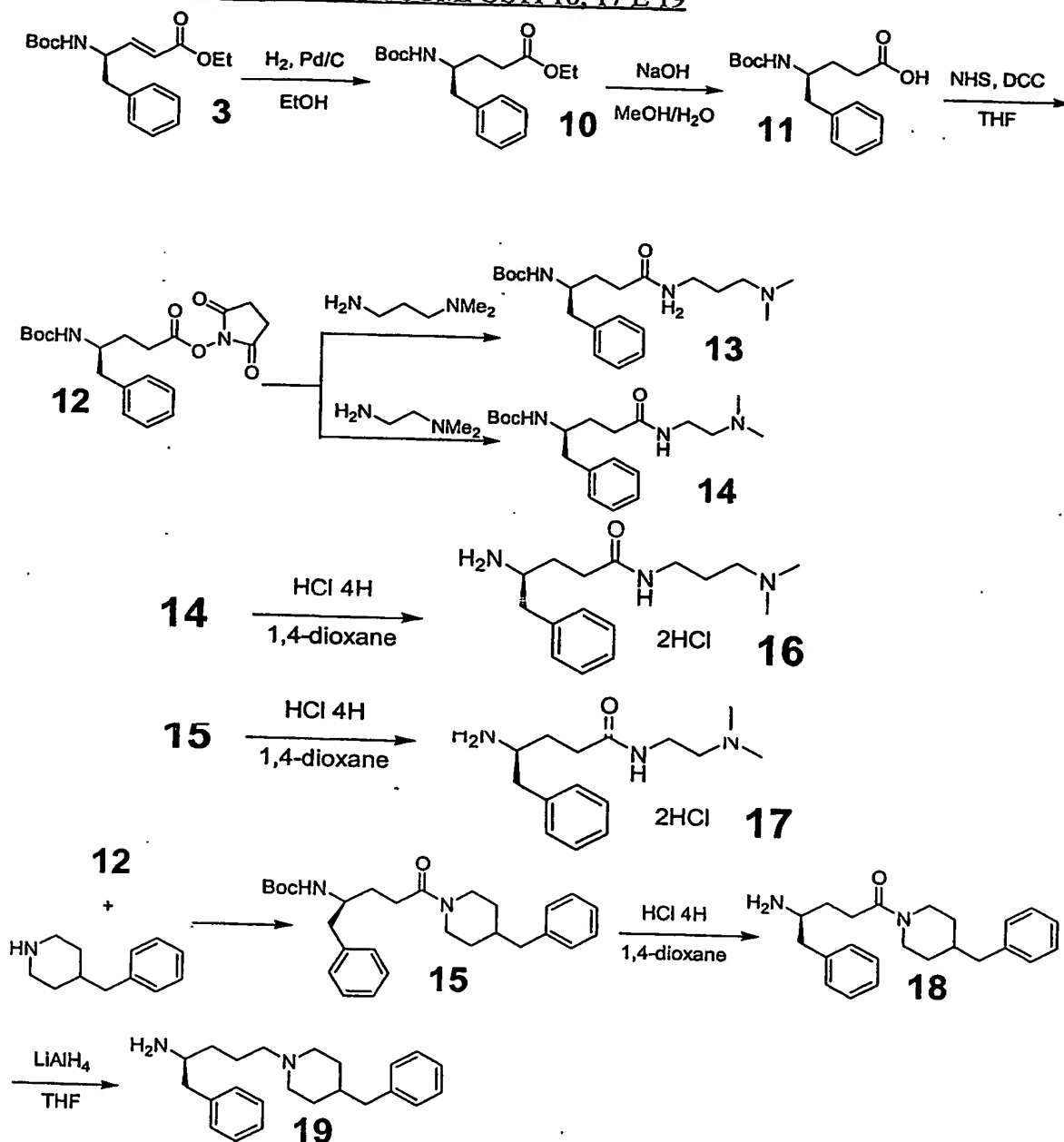
ESEMPIO 8

4R-4-Amino-5-fenil-pent-2-enoic acido (3-dimetilamino-propil)-amide (8)

[1-Benzil-3-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-allil]-carbammico acido tert-butil estere (6) viene deproteetto per trattamento con una soluzione 4N di HCl in diossano per 15 minuti a temperatura ambiente. Il solvente viene quindi allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. Il solido ottenuto viene triturato con Et_2O ed isolato per filtrazione lavando con Et_2O . 4-Amino-5-fenil-pent-2-enoic acido (3-dimetilamino-propil)-amide (8) viene ottenuto come solido giallo chiaro. HPLC (metodo A): $R_t = 3.89$ min.

ESEMPIO 9

4R-4-Amino-5-fenil-pent-2-enoic acido (2-dimetilamino-etil)-amide (9) viene ottenuto in maniera analoga a partire dal derivato (7). HPLC (metodo A): $R_t = 3.55$ min.

SCHEMA SINTETICO PER I COMPOSTI 16, 17 E 19ESEMPIO 10

4S-4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pentanoic acido etil estere (10)

4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pent-2-enoic acido etil estere (3) viene ridotto al doppio legame per idrogenazione (pressione atmosferica statica di H₂, Pd/C al 10%), secondo procedura nota all'uomo dell'arte, a dare 4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pentanoic acido etil estere (10) (2.10 g, 6.53

mmol) come solido bianco che viene utilizzato nelle successive reazioni senza ulteriore purificazione HPLC (metodo A): $R_t = 11.66$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.15 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$ Hz); 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.44-1.60 (m, 1H, COCH_2CHH); 1.60-1.80 (m, 1H, COCH_2CHH); 2.18-2.40 (m, 2H, COCH_2); 2.60-2.74 (m, 2H, PhCH_2); 3.52-3.72 (m, 1H, NHCH); 4.00 (q, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$ Hz); 6.71 (d, 1H, NH, $J = 10.0$ Hz); 7.11-7.40 (m, 5H, Ph).

ESEMPIO 11

4S-4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pentanoic acido (11)

4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pentanoic acido etil estere (10) (2.00 g, 6.22 mmol) viene idrolizzato con NaOH 1N in MeOH/acqua. La reazione è immediata. HCl 2N è quindi aggiunto goccia a goccia fino a totale precipitazione del prodotto che viene raccolto per filtrazione su imbuto buckner lavando con acqua. 4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pentanoic acido (11) viene ottenuto come solido bianco (1.66 g, 5.66 mmol, resa = 91%).

HPLC (metodo A): $R_t = 9.28$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.46-1.54 (m, 1H, COCH_2CHH); 1.62-1.70 (m, 1H, COCH_2CHH); 2.20 (m, 2H, COCH_2); 2.65 (m, 2H, PhCH_2); 3.60 (m, 1H, NHCH); 6.72 (d, 1H, NH, $J = 6.7$ Hz); 7.16-7.29 (m, 5H, Ph); 11.99 (bs, 1H, OH);

ESEMPIO 12

4S-4-tert-Butossicarbonilamino-5-fenil-pentanoic acido 2,5-diosso-pirrolidin-1-il estere (12) viene ottenuto a per reazione di (11) (1.40 g, 4.77 mmol, 1.0 eq.) con DCC (1.08 g, 5.24 mmol, 1.1 eq) ed NHS (0.55 g, 4.77 mmol, 1.0 eq.) seguendo la procedura riportata all'esempio 5. Il prodotto viene ottenuto come

solido bianco (1.53 g, 0.419 mmol, resa = 88%). HPLC (metodo A): Rt = 10.39 min.

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 6 vengono ottenuti i composti 13-15 per reazione di (12) con opportuna ammina.

ESEMPIO 13

1S-[1-Benzil-3-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-propil]-carbammico acido tert-butil estere (13) viene ottenuto come olio giallo molto pallido. HPLC (metodo A): Rt = 6.77 min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.45-1.75 (pseudo t + m, 2H + 2H, NCH_2CH_2 + COCH_2CH_2); 2.00-2.17 (m, 2H, COCH_2); 2.25 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.32-2.46 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$); 2.65 (d, 2H, CONCH_2 , $J = 6.8$ Hz); 3.03 (q, 2H, PhCH_2 , $J = 6.2$ Hz); 3.45-3.65 (m, 1H, NHCH); 6.70 (d, 1H, OCONH , $J = 8.8$ Hz); 7.11-7.33 (m, 5H, Ph); 7.74-7.90 (m, 1H, NH).

ESEMPIO 14

1S-[1-Benzil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-propil]-carbammico acido tert-butil estere (14) viene ottenuto come olio giallo molto pallido. HPLC (metodo A): Rt = 6.45 min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.41-1.71 (m, 2H, COCH_2CH_2); 1.94-2.11 (m, 2H, COCH_2); 2.11 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.23 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$); 2.65 (d, 2H, CONCH_2 , $J = 6.8$ Hz); 3.09 (pseudo q, 2H, PhCH_2 , $J = 6.4$ Hz); 3.44-3.66 (m, 1H, NHCH); 6.68 (d, 1H, OCONH , $J = 8.7$ Hz); 7.10-7.37 (m, 5H, ArH); 7.61-7.78 (m, 1H, NH).

ESEMPIO 15

1S-[1-Benzil-4-(4-benzil-piperidin-1-il)-4-osso-butil]-carbammico acido tert-butil estere (15) viene ottenuto come solido bianco da purificazione via



cromatografia flash utilizzando cloroformio come eluente. HPLC (metodo A):

Rt = 12.98 min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 0.90-1.12 (m, 2H, Hc); 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.38-1.65 (m, 2H, COCH₂CH₂); 1.56-1.85 (m, 2H + 2H, COCH₂ + Hd); 2.26 (m, 1H, Ha); 2.38 (m, 1H, He); 2.48 (d, 2H, PhCH₂CHe, $J = 5.4$ Hz); 2.66 (m, 2H, PhCH₂); 2.87 (t, 1H, Hb', $J = 12.3$ Hz); 3.59 (m, 1H, NHCH); 3.71-3.76 (m, 1H, Ha); 4.30-4.35 (m, 1H, Ha'); 6.72 (d, 1H, CONH, $J = 8.7$ Hz); 7.16-7.20 (m, 5H, ArH); 7.22-7.40 (m, 5H, ArH).

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 8 vengono ottenuti i composti 16 e 17 per reazione di deprotezione di 13 e 14.

ESEMPIO 16

4S- 4-Amino-5-fenil-pentanoic acido (3-dimetilamino-propil)-amide cloridrato (16) che viene utilizzato in successive reazioni senza ulteriore purificazione

HPLC (metodo A): Rt = 3.69 min.

ESEMPIO 17

4S- 4-Amino-5-fenil-pentanoic acido (2-dimetilamino-etil)-amide di-cloridrato (17) che viene utilizzato in successive reazioni senza ulteriore purificazione.

HPLC (metodo A): Rt = 3.45 min.

ESEMPIO 18

4S-4-Amino-1-(4-benzil-piperidin-1-il)-5-fenil-pentan-1-one cloridrato (18) che viene utilizzato in successive reazioni senza ulteriore purificazione.

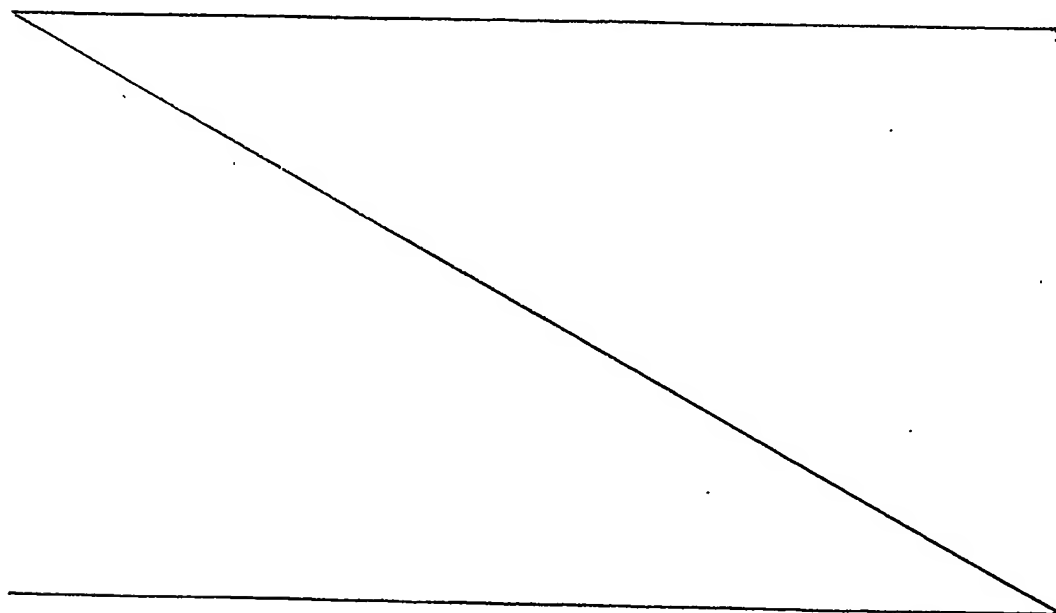
MS (m/z): 351.5 (MH⁺). HPLC (metodo A): Rt = 8.45 min

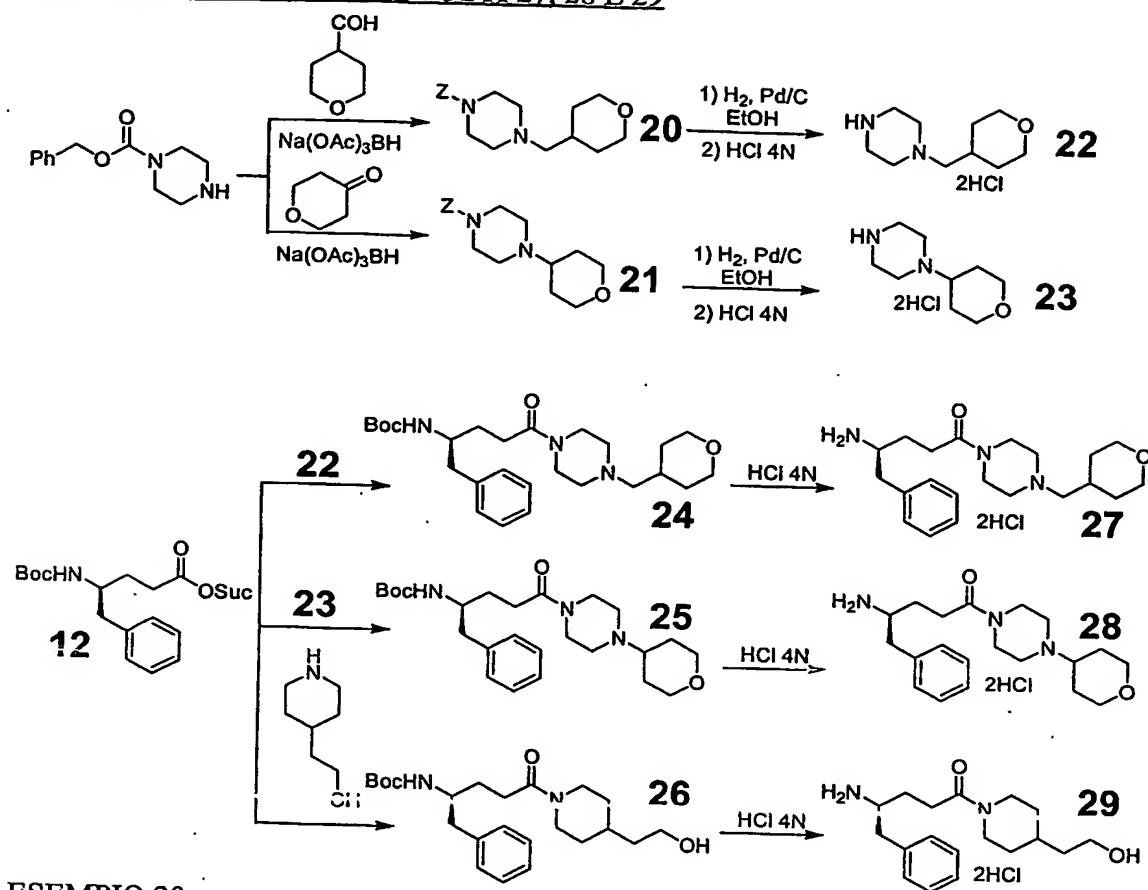
ESEMPIO 19

1S-Benzil-4-(4-benzil-piperidin-1-il)-butilammina (19)

Il prodotto descritto nell'esempio 18 (0.30 g, 0.77 mmol, 1.0 eq.) viene ridotto al legame ammidico con LiAlH_4 (0.147 g, 3.88 mmol, 5.0 eq.) in THF anidro (10 mL) a refluxo per una notte. La reazione viene spenta raffreddando il pallone in bagno di ghiaccio ed aggiungendo con cautela ghiaccio prima ed acqua poi. Si aggiungono quindi Et_2O (20 mL) e NaOH solida allo scopo di saturare la soluzione acquosa e la risultante miscela bifasica viene agitata a temperatura ambiente per circa 30 minuti. I vari sali di alluminio formati vengono eliminati per filtrazione su Celite® lavando con sia con acqua che con etere. La soluzione ottenuta viene dunque trasferita in imbuto separatore e le fasi separate. La fase organica viene lavata con acqua (20 mL) e brine (20 mL), seccata su Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. Il prodotto oleoso ottenuto viene trattato con HCl 4N in 1,4-diossano a dare 1-Benzil-4-(4-benzil-piperidin-1-il)-butilammina (19) come solido giallo pallido (0.23 g, 0.56 mmol, resa = 73%) che viene usato in successive reazioni senza ulteriore purificazione.

MS (m/z): 337.8 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 5.78$ min.



SCHEMA SINTETICO COMPOSTI 27, 28 E 29**ESEMPIO 20**

4-(Tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazina-1-carbossilico acido benzil estere (20)
 Piperazina-1-carbossilico acido benzil estere (1.03 g, 4.68 mmol, 1.0 eq.) e 4-tetraidropiranil aldeide (0.8 mg, 7.0 mmol, 1.5 eq.) vengono sciolti in 20 ml di DCM anidro. A tale soluzione opalescente si aggiungono $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1.48 g, 7.0 mmol, 1.5 eq.). La reazione viene lasciata sotto agitazione magnetica e sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente per 2 ore. A reazione completata il solvente viene allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. AcOEt (20 mL) ed una soluzione 1N di NaOH (20 mL) vengono aggiunti ed il sistema bifasico trasferito in imbuto separatore. Le fasi vengono separate e la fase organica viene lavata con acqua e *brine*, seccata su Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta.

4-(Tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazina-1-carbossilico acido benzil estere (20)

viene ottenuto come olio incolore (1.3 g, 4.08 mmol, resa = 87%)

HPLC (metodo A): $R_t = 5.89$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.10 (qd, 2H, Hc, $J = 6.3, 13.5$ Hz); (d, 2H, Hd, $J = 12.6$ Hz); 1.72 (m, 1H, He); 2.30 (m, 4H, Hh); 2.63 (m, 2H, Hf); 3.23-3.37 (m, 4H + 2H, Hg + Hb), 3.80-3.84 (m, 2H, Ha), 5.07 (s, 2H, PhCH₂); 7.31-7.40 (m, 5H, ArH).

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 20 viene preparato il composto 20 ottenuto come olio incolore con una resa = 85%.

ESEMPIO 21

4-(Tetraidro-piran-4-il)-piperazina-1-carbossilico acido benzil estere (21)

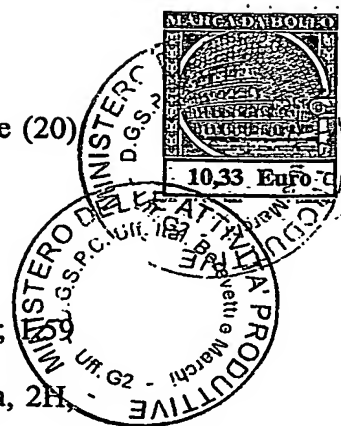
HPLC (metodo A): $R_t = 5.68$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.19 (qd, 2H, Hc, $J = 6.3, 13.5$ Hz); 1.69 (d, 2H, Hd, $J = 12.6$ Hz); 2.36-2.58 (m, 4H + 1H, Hf + He); 3.15-3.53 (m, 4H + 2H, Hg + Hb); 3.93 (m, 2H, Ha); 5.07 (s, 2H, PhCH₂); 7.27-7.45 (m, 5H, ArH).

ESEMPIO 22

1-(Tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazina di-cloridrato

Il prodotto dell'esempio 20 viene deproteetto per idrogenazione (H_2 , Pd/C al 10%), secondo procedura nota all'uomo dell'arte, a dare 1-(Tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazina che per trattamento con HCl 4N in 1,4-diossano e successiva eliminazione del solvente sotto pressione ridotta genera il corrispondente dicloridrato (22) come solido bianco (1.03 g, 4.00 mmol, resa = 98%).



^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.12-1.32 (m, 2H, Hc); 1.70-1.80 (m, 2H, Hd); 2.03 (m, 1H, He); 3.06 (m, 2H, Hf); 3.29 (t, 2H, Hb, $J = 11.4$ Hz); 3.40-3.80 (m, 4H + 4H, Hg + Hh); 3.81-3.87 (m, 2H, Ha); 9.6 (bs, 2H, $^+\text{NH}_2$); 11.2 (bs, 1H, ^+NH)

ESEMPIO 23

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 22 viene preparato il composto 23 a partire da 21

1-(Tetraidro-piran-4-il)-piperazina di-cloridrato (23) viene ottenuto come solido bianco (0.4 g, 1.64 mmol, resa = 95%).

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.62-1.83 (m, 2H, Hc); 1.93-2.08 (m, 2H, Hd); 3.30 (t, 2H, Hb, $J = 11.4$ Hz); 3.38-3.60 (m, 4H + 4H, Hg + Hh); 3.61-3.81 (m, 1H, He); 3.95-4.03 (m, 2H, Ha); 9.6 (bs, 2H, $^+\text{NH}_2$); 12.0 (bs, 1H, ^+NH).

ESEMPIO 24

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 6 vengono preparati i composti 24-26 a partire da 11 e o 22 o 23 o 4-piperidin etanol.

1S-{1-Benzil-4-osso-4-[4-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-butil}-carbammico acido tert-butil estere (24) viene ottenuto come olio giallo ed utilizzato nelle successive reazioni senza ulteriore purificazione.

HPLC (metodo A): $R_t = 7.21$ min. MS (m/z): 460.3 (MH^+).

ESEMPIO 25

1S-{1-Benzil-4-osso-4-[4-(tetraidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-butil}-carbammico acido tert-butil estere (25) viene ottenuto come olio giallo ed utilizzato nelle successive reazioni senza ulteriore purificazione.

HPLC (metodo A): $R_t = 7.10$ min. MS (m/z): 446.8 (MH^+).

ESEMPIO 26

1S-{1-Benzil-4-[4-(2-Idrossi-etil)-piperidin-1-il]-4-osso-butyl}-carbammico acido tert-butyl estere (26) viene ottenuto come olio giallo ed utilizzato nella successiva reazione senza ulteriore purificazione.

HPLC (method A): $R_t = 8.75$ min.

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 8 vengono preparati i composti 27-29 a partire da 24-26

ESEMPIO 27

4S-4-Amino-5-fenil-1-[4-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-pentan-1-one di-cloridrato (27) viene ottenuto come solido giallo chiaro ed utilizzato in successive reazioni senza ulteriore purificazione.

HPLC (metodo A): $R_t = 4.14$ min. MS (m/z): 360.1 (MH^+).

ESEMPIO 28

4S-4-Amino-5-fenil-1-[4-(tetraidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-pentan-1-one dicloridrato (28) viene ottenuto come solido giallo chiaro ed utilizzato in successive reazioni senza ulteriore purificazione.

HPLC (metodo A): $R_t = 4.06$ min. MS (m/z): 346.9 (MH^+).

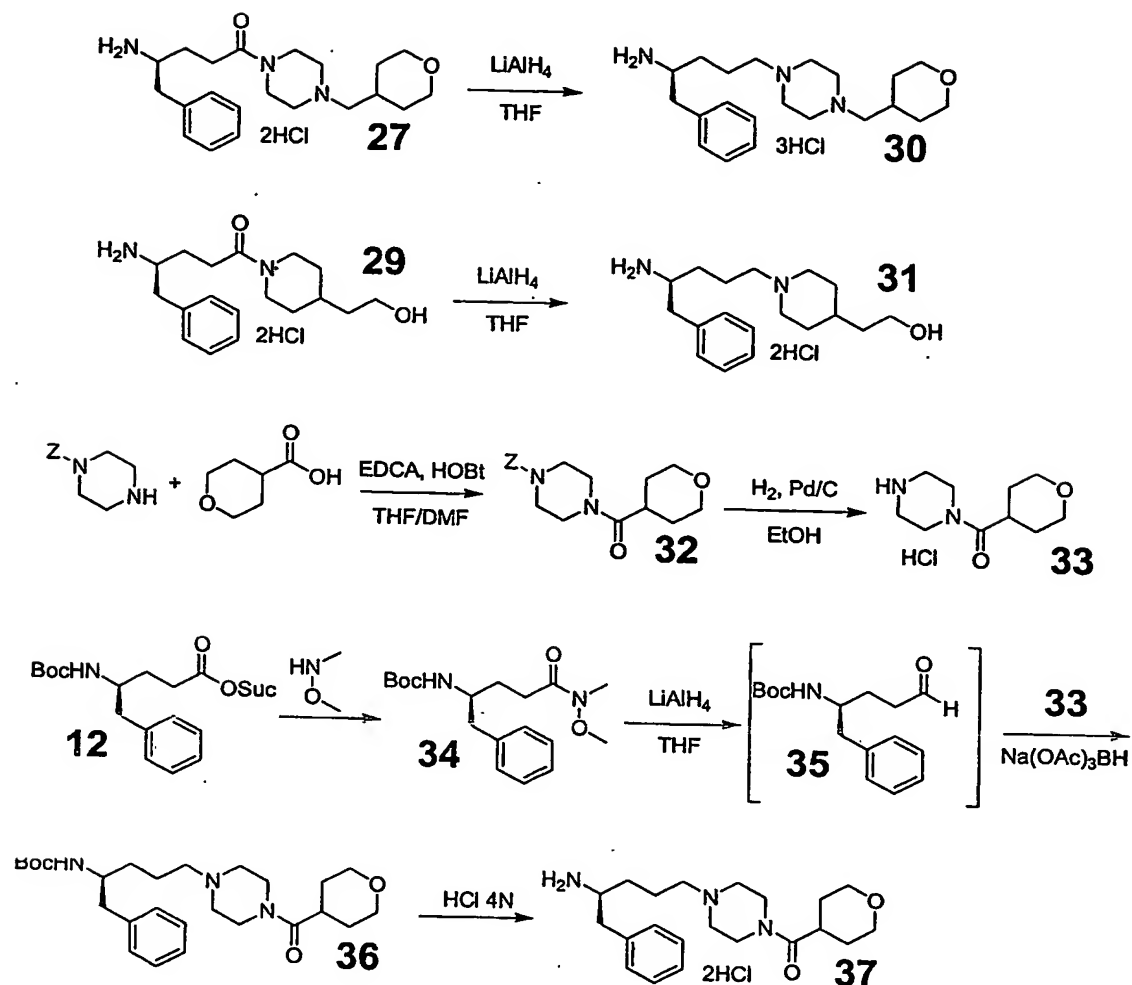
ESEMPIO 29

4S-4-Amino-1-[4-(2-Idrossi-etil)-piperidin-1-il]-5-fenil-pentan-1-one hydrochloridate (29) viene ottenuto come solido bianco ed utilizzato nella successiva reazione senza ulteriore purificazione.

HPLC (metodo A): $R_t = 5.06$ min. MS (m/z): 304.9 (MH^+).

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 19 vengono preparati i composti 30 e 31 a partire da 27 e 29.

SCHEMA DI SINTESI COMPOSTI 30, 31 E 37

**ESEMPIO 30**

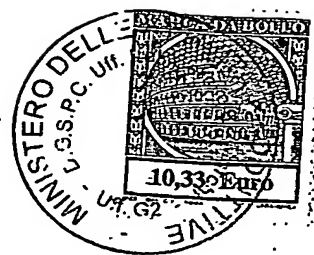
1S-1-Benzil-4-[4-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-butilammina tri-cloridrato (30) viene ottenuto come olio giallo ed utilizzato in successive reazioni senza ulteriore purificazione. MS (m/z): 346.2 (MH^+).

ESEMPIO 31

2-[1-(4S-4-Amino-5-fenil-pentil)-piperidin-4-il]-etanol di-cloridrato (31) viene ottenuto come olio giallo ed utilizzato in successive reazioni senza ulteriore purificazione. MS (m/z): 291.1 (MH^+).

ESEMPIO 32

4-(Tetraidro-piran-4-carbonil)-piperazina-1-carbossilico acido benzil estere



(32)

Una miscela di tetraidro-piran-4-carbossilico acido (0.477 g, 2.27 mmol, 1.0 eq.) EDCA (0.480 g, 2.50 mmol, 1.1 eq.) ed HOBt (0.340 g, 2.50 mmol, 1.1 eq.) in THF/DMF (8 mL/2 mL) viene mantenuta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per circa 1 ora. Piperazina-1-carbossilico acido benzil estere (0.438 mL, 2.27 mmol, 1.0 eq.) viene quindi aggiunta e la risultante miscela di reazione lasciata reagire per 14 ore. AcOEt (10 mL) ed una soluzione al 10% di NaHCO₃ (10 mL) vengono aggiunti e le fasi separate. La fase organica viene quindi lavata con acqua (2 × 10 mL) e *brine* (10 mL), seccata su Na₂SO₄, filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. 4-(Tetraidro-piran-4-carbonil)-piperazina-1-carbossilico acido benzil estere (32) viene ottenuto come un solido color avorio (0.613 g, 1.85 mmol, resa = 81%) che non necessita di ulteriore purificazione. HPLC (metodo A): Rt = 7.71 min.

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 22 viene preparato il composto 33 a partire da 32.

ESEMPIO 33

Piperazin-1-il-(tetraidro-piran-4-il)-metanone (33) viene ottenuto come olio incolore che non necessita di ulteriore purificazione. MS (m/z): 199.7 (MH⁺).

ESEMPIO 34

1S-[1-Benzil-3-(metossi-metil-carbamoil)-propil]-carbammico acido tert-butil estere (34).

Una soluzione di O,N-dimetil-idrossilammina cloridrato (0.075 g, 0.77 mmol, 1.0 eq.) e DIPEA (0.131 mL, 0.77 mmol, 1.0 eq.) in DMF (2 mL) viene aggiunta ad una soluzione di 12 (0.300 g, 0.77 mmol, 1.0 eq.) in DMF (8 mL)

e la risultante miscela viene mantenuta sotto agitazione magnetica a 100 °C per una notte. AcOEt (10 mL) ed una soluzione al 10% di NaHCO₃ (10 mL) vengono aggiunti e le fasi separate. La fase organica viene quindi lavata con acqua (2 × 10 mL) e *brine* (10 mL), seccata su Na₂SO₄, filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. [1-Benzil-3-(metossi-metil-carbamoil)-propil]-carbammico acido tert-butil estere (34) viene utilizzato nella successiva reazione senza ulteriore purificazione.

MS (m/z): 337.1 (MH⁺).

ESEMPIO 35

1S-(1-Benzil-4-osso-butyl)-carbammico acido tert-butyl estere (35)

Il prodotto ottenuto dalla precedente reazione (34, amide di Weinreb) (0.150 g, 0.446 mmol; 1.0 eq.) viene ridotto ad aldeide trattando con LiAlH₄ (0.084 g, 2.230 mmol, 5.0 eq.) in THF (10 mL) a 4 °C per 15 minuti. Et₂O (5 mL) ed una soluzione acquosa al 5% di KHSO₄ vengono quindi aggiunti e le fasi separate. La fase acquosa viene lavata con Et₂O (2 × 5 mL). La fase organica riunita viene poi lavata con acqua (10 mL) e *brine* (10 mL), seccata su Na₂SO₄, filtrata e circa metà del solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. (1-Benzil-4-osso-butyl)-carbammico acido tert-butyl estere (35) non viene isolato, ma utilizzato come soluzione eterea.

ESEMPIO 36

1S-{1-Benzil-4-[4-(tetraidro-piran-4-carbonil)-piperazin-1-il]-butyl}-carbammico acido tert-butyl estere (36)

Ammettendo una resa quantitativa per la reazione precedente, una reazione di amminazione riduttiva viene effettuata tra l'aldeide 35 (0.446 mmol) come soluzione eterea e l'ammina 33 (0.044 g, 0.223 mmol, 0.5 eq.) in presenza di

Na(OAc)₃BH (0.122 g, 0.580 mmol, 1.3 eq.) aggiungendo DCM (3 mL). La miscela ottenuta viene lasciata sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 14 ore. Una soluzione acquosa 1N di NaOH (5 mL) viene dunque aggiunta e le fasi separate. La fase organica viene poi lavata con acqua (10 mL) e *brine* (10 mL), seccata su Na₂SO₄, filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. {1-Benzil-4-[4-(tetraidro-piran-4-carbonil)-piperazin-1-il]-butil}-carbammico acido tert-butil estere (36) viene ottenuto come olio incolore che viene utilizzato senza ulteriore purificazione.

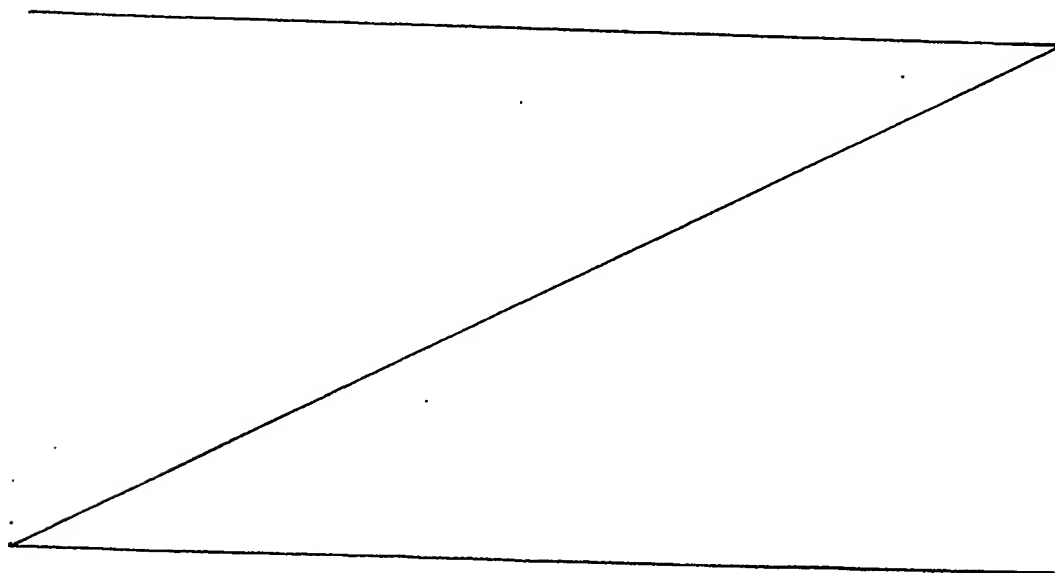
MS (m/z): 460.3 (MH⁺).

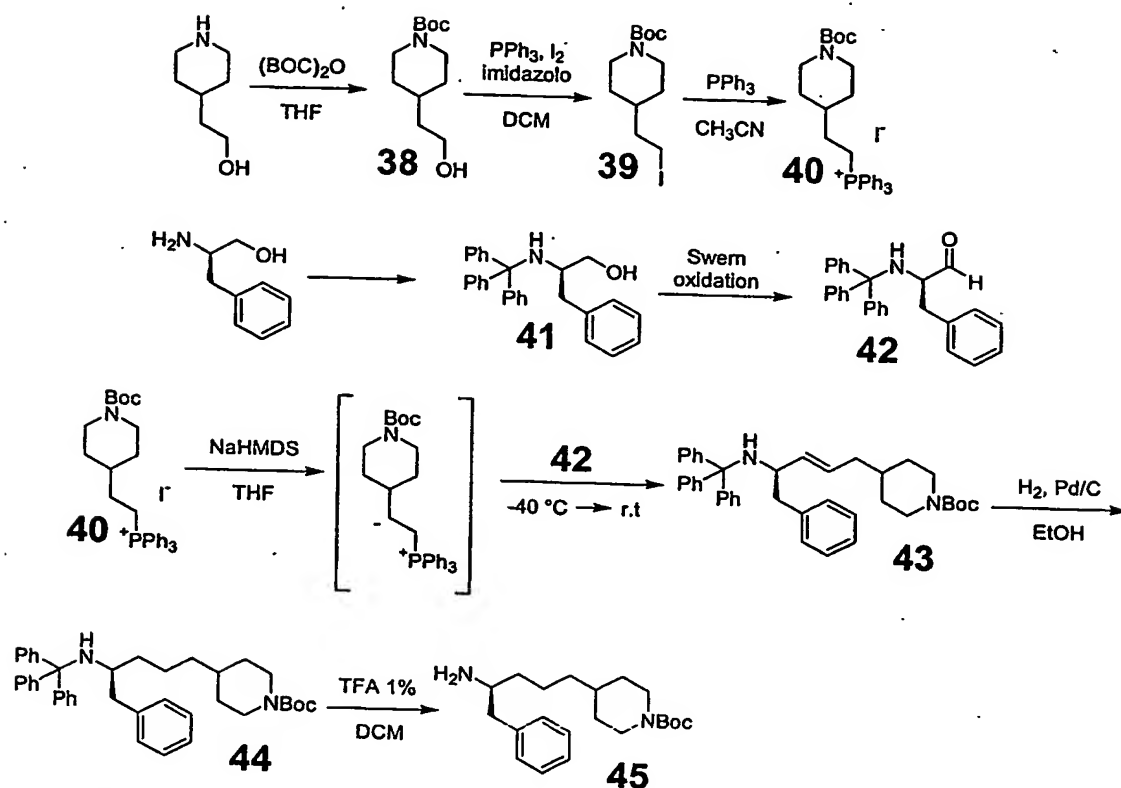
ESEMPIO 37

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 8 viene preparato il composto 37 a partire da 36.

4S-[4-(4-Amino-5-fenil pentil) piperazin 1 il] (tetraidro piran 4 il) methanone di-cloridrato (37) viene ottenuto come solido giallo ed utilizzato nelle successive reazioni senza ulteriore purificazione. MS (m/z): 360.1 (MH⁺).

SCHEMA DI SINTESI COMPOSTO 45



**ESEMPIO 38**

4-(2-Idrossi-etil)-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere (37)

Una miscela di 4-piperidin etanol (2.0 g, 15 mmol, 1.0 eq.) e t-butil dicarbonato (3.87 mL, 18.5 mmol, 1.2 eq.) in THF anidro (80 mL) viene mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Il solvente viene dunque allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta ed il prodotto grezzo ottenuto purificato mediante cromatografia flash utilizzando AcOEt:etere di petrolio 60:40 come miscela eluente. 4-(2-Idrossi-etil)-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere (37) viene ottenuto come olio incolore (3.1 g, 13.4 mmol, resa = 87%)

HPLC (metodo A): $R_t = 7.92$ min.

^1H NMR (δ , $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, 300 MHz): 1.14 (dq, 2H, H_f , $J = 6.3, 13.5$ Hz); 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.55 (pt, 2H, H_c , $J = 6.3$ Hz); 1.50-1.65 (m, 1H, H_e); 1.69 (d, 2H, H_d , $J = 13.2$ Hz); 1.89 (s, 1H, OH); 2.71 (td, 2H, H_b , $J = 2.1, 12.9$ Hz);

3.73 (t, 2H, Hg, $J = 6.3$ Hz); 4.10 (m, 2H, Ha).

ESEMPIO 39

4-(2-Iodo-etil)-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere (39)

Una soluzione di PPh_3 (1.20 g, 4.60 mmol, 1.3 eq.) ed imidazolo (0.32 g, 4.60 mmol, 1.3 eq.) in DCM (30 mL) viene trattata con I_2 (1.17 g, 4.60 mmol, 1.3 eq.) per 30 minuti a temperatura ambiente. Una soluzione di 38 (0.81 g, 3.54 mmol, 1.0 eq.) in DCM (5 mL) viene quindi aggiunta e la risultante miscela di reazione mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Et_2O (100 mL) ed acqua (50 mL) vengono aggiunti, la miscela bifasica trasferita in imbuto separatore e le fasi separate. La fase organica viene poi successivamente lavata con una soluzione satura di NaHCO_3 (100 mL), una soluzione acquosa al 5% di Na_2SO_3 (100 mL) e *brine* (100 mL), seccata su Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia flash utilizzando etere di petrolio:AcOEt 90:10 come miscela eluente. 4-(2-Iodo-etil)-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere 39 viene ottenuto come olio incolore (1.08 g, 3.19 mmol, resa = 90%).

HPLC (metodo A): $R_t = 13.38$ min.

^1H NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): 1.04 (dq, 2H, Hf, $J = 4.3, 11.5$ Hz); 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.46-1.56 (m, 1H, He); 1.62 (pd, 2H, Hc, $J = 14.1$ Hz); 1.72 (q, 2H, Hd, $J = 6.9$ Hz); 2.68 (m, 2H, Hg); 3.30 (m, 2H, Hb); 3.91 (m, 2H, Ha).

ESEMPIO 40

[2-(1-tert-Butossicarbonil-piperidin-4-il)-etil]-trifenil-phosponium ioduro (40).

Una soluzione di 39 (0.696 mg, 2.05 mmol, 1.0 eq.) e PPh_3 (0.592 g, 2.259



mmol, 1.1 eq.) in CH_3CN (5 mL) viene mantenuta sotto agitazione alla temperatura di riflusso del solvente per 2 giorni. La miscela di reazione viene dunque raffreddata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. Il solido bianco grezzo ottenuto, costituito dal prodotto desiderato e dall'eccesso di PPh_3 viene lasciato sotto agitazione in Et_2O (10 mL) per 10 minuti. Tutto l'eccesso di PPh_3 viene solubilizzato mentre il residuo bianco viene raccolto per filtrazione lavando con Et_2O . [2-(1-tert-Butossicarbonil-piperidin-4-il)-etil]-trifenil-phosphonium ioduro (40) viene ottenuto come solido bianco (0.914 g, 1.52 mmol, resa = 74%).

HPLC (metodo A): $R_t = 9.19$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 0.96-1.10 (m, 2H, Hf); 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.45-1.60 (m, 2H + 1H, Hc + He); 1.73 (d, 2H, Hd, $J = 12.0$ Hz); 2.55 (m, 2H, Hg); 3.50-3.55 (m, 2H, Hb); 3.94 (m, 2H, Ha); 7.78-7.83 (m, 12H, ArH); 7.84-7.91 (m, 3H, ArH).

ESEMPIO 42

2R-3-Fenil-2-(tritol-amino)-propionaldehyde (42)

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 2 viene preparato il composto 42 a partire da 3-Fenil-2-(tritol-amino)-propan-1-olo (41).

3-Fenil-2-(tritol-amino)-propionaldehyde (42) viene ottenuto come solido giallo molto chiaro (0.650 g, 1.66 mmol, resa = 97%).

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.66 (m, 2H, PhCH_2); 3.18-3.25 (m, 1H, NHCHCO); 3.63 (d, 1H, NH, $J = 9.6$ Hz); 7.15-7.34 (20 H, m, ArH); 8.72 (s, 1H, COH).

ESEMPIO 43

4-[4R-5-Fenil-4-(tritol-amino)-pent-2-enil]-piperidine-1-carbossilico acido tert-

butil estere (43)

Ad una sospensione di 40 (0.614 g, 1.02 mmol, 1.0 eq.) in THF anidro (3 mL) mantenuta sotto agitazione e sotto atmosfera di azoto a temperatura ambiente viene aggiunto NaHMDS 1M in THF (1 mL, 1.02 mmol, 1.0 eq.). Dopo circa 10 minuti il sale viene completamente disciolto e la soluzione assume una colorazione arancione brillante. La miscela viene raffreddata a -40°C ed una soluzione di 42 (0.600 g, 1.53 mmol, 1.5 eq.) in THF anidro (3 mL) mantenuta a -40°C viene aggiunta e la risultante miscela di reazione mantenuta sotto agitazione sotto atmosfera di azoto lasciando la temperatura risalire lentamente fino a temperatura ambiente. Et₂O (10 mL) e *brine* (10 mL) vengono aggiunti e le fasi separate. La fase organica viene lavata ulteriormente con *brine* (10 mL) seccata su Na₂SO₄, filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia flash utilizzando come miscela eluente etere di petrolio: AcOEt da 99:1 a 95:5. 4-[5-Fenil-4-(tritol-amino)-pent-2-enil]-piperidine-1-carbossilico acido tert-butyl estere (43) viene ottenuto come olio incolore (0.200 g, 0.34 mmol, resa = 34%). HPLC (method A): Rt = 11.65 min.

¹H NMR (δ , DMSO-d₆, 300 MHz): 0.36-1.3 (m, 2H + 5H, CH₂(Pip) + CH(CH₂)₂); 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.04-2.18 (m, 2H, PhCH₂); 2.41 (m, 2H, N(CHH)₂); 3.3 (m, 1H, NHCH); 3.72 (m, 2H, N(CHH)₂); 4.97 (m, 1H, NHCHCHCH); 5.29 (t, 1H, NHCHCH, $J = 10.4$ Hz); 6.78 (d, 2H, ArH, $J = 7.2$ Hz); 7.03-7.22 (m, 6H, ArH); 7.22-7.31 (m, 6H, ArH); 7.42-7.53 (m, 6H, ArH).

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 10 viene preparato il composto 44 a partire da 43.

ESEMPIO 44

4-[4R-5-Fenil-4-(tritol-amino)-pentil]-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere (44) viene ottenuto come olio giallo ed utilizzato nella reazione successiva senza ulteriore purificazione.

MS (m/z): 590.1 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 11.68$ min.

ESEMPIO 45

4-(4R-4-Amino-5-fenil-pentil)-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere (45)

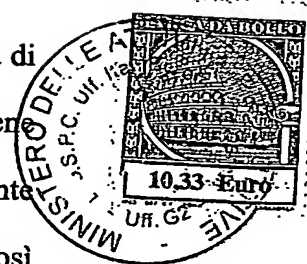
Il grezzo di reazione 44 (0.140 g) viene trattato per 15 minuti con una soluzione 1% TFA in DCM (5 mL). Due gocce di acqua vengono quindi aggiunte e la soluzione lasciata sotto agitazione per altri 10 minuti. NaOH 2M (5 mL) viene aggiunta e le fasi separate. La fase acquosa viene lavata con DCM (2×10 mL) e la fase organica riunita seccata su Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. 4-(4-Amino-5-fenil-pentil)-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere (45) viene ottenuto grezzo come olio giallo ed utilizzato nella successiva reazione senza ulteriore purificazione.

MS (m/z): 347.2 (MH^+), 291 ($-tBu$), 247.2 ($-BOC$). HPLC (metodo B): $R_t = 3.96$ min.

Procedura generale per il coupling tra l'ossazolone e le varie ammine.

Ad una soluzione di 2-(benzo[b]thiophen-2-il)-4-ciclopentil-1,3 -oxazolin-5-one (1.0 eq.) (ESEMPI 46-50) o 2-(6-metil-benzo[b]thiophen-2-il)-4-ciclopentil-1,3 -oxazolin-5-one (1.0 eq.) (ESEMPI 51-57) in DMF (10 mL) si aggiunge una soluzione di ammina (1.0 eq.) e DIPEA (2.2 eq.) in DMF (3 mL) e la miscela di reazione ottenuta viene lasciata sotto agitazione magnetica a

temperatura ambiente per 10 ore. AcOEt (10 mL) ed una soluzione acquosa di NaHCO_3 al 10% vengono aggiunte e le fasi separate. La fase organica viene quindi lavata con *brine* (10 mL) seccata su Na_2SO_4 , filtrata ed il solvente allontanato per evaporazione sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo così ottenuto viene purificato mediante cromatografia flash utilizzando $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 98:2 come sistema eluente. Attenendosi a questa procedura sono stati ottenuti i seguenti prodotti.



ESEMPIO 46

(R) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-allilcarbamoil]-ciclopentil}-amide (46)

MS (m/z): 547.9 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 7.78$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.50-1.75 (m, 4H, ciclopen.); 1.87-2.07 (m, 2H + 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ + ciclopen.); 2.12 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.20 (m, 2H, NCH_2); 2.79 (m, 2H, PhCH_2); 3.10 (m, 2H, CONCH_2); 4.64 (m, 1H, NHCH); 5.86 (d, 1H, NHCOCH , $J = 15.4$ Hz); 6.56 (dd, 1H, NHCHCH , $J = 5.8, 15.4$ Hz); 7.06-7.20 (m, 5H, ArH); 7.46 (m, 1H + 1H, C(6)H + C(5)H); 7.70 (m, 1H, CONHCH_2); 7.79 (m, 1H, NHCH); 7.91-8.07 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.26 (s, 1H, C(3)H); 8.49 (s, 1H, NH-1Ac6c)

ESEMPIO 47

(R) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-allilcarbamoil]-ciclopentil}-amide (47)

MS (m/z): 533.85 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 7.79$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.50-1.75 (m, 4H, ciclopen.); 1.89-2.10 (m, 4H, ciclopen.); 2.13 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.27 (t, 2H, NCH_2 , $J = 6.6$ Hz); 2.80 (d, 2H, PhCH_2 , $J = 7.2$ Hz); 3.18 (m, 2H, CONCH_2); 4.57-4.75 (m, 1H, NHCH);

5.90 (d, 1H, NHCOCH_2 , $J = 15.4$ Hz); 6.57 (dd, 1H, NHCHCH_2 , $J = 5.6, 15.4$ Hz); 7.08-7.18 (m, 5H, ArH); 7.46 (m, 1H + 1H, C(6)H + C(5)H); 7.62 (m, 1H, CONHCH_2); 7.70 (m, 1H, NHCH); 7.90-8.08 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.26 (s, 1H, C(3)H); 8.49 (s, 1H, NH-1Ac6c).

ESEMPIO 48

(S) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-propilcarbamoil]-ciclopentil}-amide (48)

MS (m/z): 549.2 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 7.67$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.51-1.75 (m, 2H + 2H + 4H, NCH_2CH_2 + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ + ciclopen.); 1.85-2.05 (m, 2H + 4H, COCH_2 + ciclopen.); 2.07 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.14 (m, 2H, NCH_2CH_2); 2.63-2.72 (m, 2H, PhCH_2); 2.92-3.03 (m, 2H, CONCH_2); 3.91 (m, 1H, NHCH); 7.08-7.23 (m, 5H, ArH); 7.40 (m, 1H, NHCH); 7.46 (m, 1H + 1H, C(6)H + C(5)H); 7.54 (m, 1H, CONHCH_2); 7.90-8.05 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.26 (s, 1H, C(3)H); 8.52 (s, 1H, NH-1Ac6c)

ESEMPIO 49

(S) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-propilcarbamoil]-ciclopentil}-amide (49) ottenuto come sale trifluoroacetato per aggiunta di una soluzione di TFA in DCM e successiva evaporazione del solvente sotto pressione ridotta.

MS (m/z): 535.3 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 7.95$ min.

^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.40-1.75 (m, 2H + 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ + ciclopen.); 1.83-2.07 (m, 2H + 4H, COCH_2 + ciclopen.); 2.11 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.18-2.31 (m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$); 2.59-2.76 (m, 2H, PhCH_2); 2.98-3.12 (m, 2H, CONHCH_2); 3.83-3.91 (m, 1H, NHCH); 7.08-7.20 (m, 5H, ArH);

7.38 (m, 1H, NHCH); 7.40-7.50 (m, 1H + 1H + 1H, CONHCH₂ + C(6)H + C(5)H); 7.90-8.07 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.25 (s, 1H, C(3)H); 8.51 (s, 1H, NH-1Ac6c).

ESEMPIO 50

(S) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-4-(4-benzil-piperidin-1-il)-butilcarbamoil]-ciclopentil}-amide (50) MS (m/z): 608.3 (MH⁺).HPLC (metodo A): Rt = 9.99 min.

H¹ NMR (δ, DMSO-d₆, 300 MHz): 1.20-2.10 (m, 9H + 8H + 2H + 2H, pip. + ciclopen. + NHCHCH₂CH₂); 2.71-3.09 (m, 2H + 2H + 2H, PhCH₂ + PhCH₂ + CH₂N); 3.83-4.17 (m, 1H, NHCH); 6.99-7.64 (m, 5H + 5H + 1H + 1H + 1H, ArH + ArH + NHCH + C(6)H + C(5)H); 7.95 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.26 (s, 1H, C(3)H); 8.31 (s, 1H, NH-1Ac6c).

ESEMPIO 51

(S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-osso-4-[4-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide (51) ottenuto come sale trifluoroacetato per aggiunta di una soluzione di TFA in DCM e successiva evaporazione del solvente sotto pressione ridotta. MS (m/z): 645.3 (MH⁺).HPLC (metodo A): Rt = 8.22 min.

ESEMPIO 52

(S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-osso-4-[4-(tetraidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide (52)

MS (m/z): 631.2 (MH⁺). HPLC (metodo A): Rt = 8.14 min.

H¹ NMR (δ, DMSO-d₆, 300 MHz): 1.18-1.34 (m, 2H, O(CH₂CHH)₂); 1.39-1.89 (m, 2H + 8H, COCH₂CH₂ + ciclopen.); 1.89-2.02 (m, 1H, COCHH); 2.02-2.13 (m, 1H, COCHH); 2.13-2.39 (m, 2H + 4H + 1H, O(CH₂CHH)₂ +

$N(CH_2)_2 + NCH_2CH_3$; 2.44 (s, 3H, CH_3); 2.60-2.82 (m, 2H, $PhCH_2$); 3.16-3.40 (m, 2H + 4H, $O(CH_2CH_2)_2 + CON(CH_2)_2$); 3.83 (dd, 2H, $O(CH_2CH_2)_2$, $J = 3.0, 11.0$ Hz); 3.88-4.00 (m, 1H, $NHCH_2$); 7.11-7.23 (m, 5H, ArH); 7.27 (d, 1H, C(5)H, $J = 7.4$ Hz); 7.37 (d, 1H, $NHCH_2$, $J = 8.8$ Hz); 7.74-7.86 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.18 (s, 1H, C(3)H); 8.44 (s, 1H, NH-1Ac6c).

ESEMPIO 53

(S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[4-(2-Idrossi-etil)-piperidin-1-il]-4-osso-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide (53)

MS (m/z): 576.2 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 8.34$ min

ESEMPIO 54

(S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[4-(tetraidropiran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide (54)

MS (m/z): 631.2 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 7.48$ min

1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.00-1.21 (m, 2H, $O(CH_2CH_2)_2$); 1.22-1.46 (m, 5H); 1.51-1.67 (m, 6H); 1.83-2.08 (m, 6H); 2.08-2.25 (m, 8H + 2H, Hpip + $O(CH_2CH_2)_2$); 2.45 (s, 3H, CH_3); 2.61-2.73 (m, 2H, $PhCH_2$); 3.16-3.29 (m, 3H); 3.79-3.83 (m, 2H, $O(CH_2CH_2)_2$); 3.94-4.00 (m, 1H, $NHCH_2$); 7.12-7.23 (m, 5H + 1H, ArH + C(5)H); 7.28 (d, 1H, $NHCH_2$, $J = 8.4$ Hz); 7.80-7.83 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.15 (s, 1H, C(3)H); 8.34 (s, 1H, NH-1Ac6c).

ESEMPIO 55

(S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[4-(tetraidropiran-4-carbonil)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide (55)

ottenuto come sale trifluoroacetato per aggiunta di una soluzione di TFA in DCM e successiva evaporazione del solvente sotto pressione ridotta.

MS (m/z): 645.2 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 7.48$ min.



^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 1.39-1.85 (m, 15H); 1.93 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 2.45 (s, 3H, CH_3); 2.45 (s, 3H, CH_3); 2.72 (d, 2H, PhCH_2 , $J = 6.8$ Hz); 3.00-3.14 (m, 6H); 3.38-3.43 (m, 5H); 3.83-4.43 (m, 2H + H, $\text{O}(\text{CHH})_2 + \text{NHCH}$); 7.12-7.23 (m, 5H, ArH); 7.29 (d, 1H, C(5)H, $J = 8.0$ Hz); 7.44 (d, 1H, NHCH , $J = 8.8$ Hz); 7.78-7.85 (m, 1H + 1H, C(4)H + C(7)H); 8.23 (s, 1H, C(3)H); 8.54 (s, 1H, NH-1Ac6c); 9.61 (bs, 1H, HN^+).

ESEMPIO 56

(S) 4-[4-({1-[(6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbonil)-amino]-ciclopentane carbonil}-amino)-5-fenil-pentil]-piperidine-1-carbossilico acido tert-butil estere (56).

MS (m/z): 632.9 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 8.89$ min.

ESEMPIO 57

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 8 viene preparato il composto 57 a partire da 56.

(S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido [1-(1-benzil-4-piperidin-4-il-butylcarbamoil)-ciclopentil]-amide (57). MS (m/z): 532.8 (MH^+).

ESEMPIO 58

Con procedura analoga a quella descritta all'esempio 20 viene preparato il composto 58 a partire da 57 e 4-tetraidropiraniil aldehyde.

(S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[1-(tetraidropiran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-butylcarbamoil}-ciclopentil)-amide (58)

ottenuto come sale trifluoroacetato per aggiunta di una soluzione di TFA in DCM e successiva distillazione del solvente sotto pressione ridotta.

MS (m/z): 630.3 (MH^+). HPLC (metodo A): $R_t = 9.06$ min.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compounds 59, 60, 61, and 62.

Reaction 1: A chiral amine derivative (with a phenyl group and a Boc-protected piperidine ring) reacts with a Boc-protected piperidine derivative (39) to form compound 59.

Reaction 2: Compound 59 reacts with a thienothiopyran derivative (60) to form compound 60.

Reaction 3: Compound 60 is converted to a zwitterionic form (61) containing a protonated amine group (NH_2^+) and a chloride counterion (Cl^-).

Reaction 4: Compound 61 is converted to the final product (62).

(R) 4-[2-(2-Amino-3-fenil-propossi)-etil]-piperidine-1-carbammico acido tert-butil estere (59)

42

39 (4.5 gr, PM = 339, 13.24 mmoli), disciolto in 50 mL di THF anidro. Si lascia la reazione sotto agitazione a temperatura ambiente per 12 ore.

Si concentra la soluzione a pressione ridotta, si trasferisce in imbuto separatore con acetato di etile e si lava la fase organica con NaOH 2N, *brine* e si secca su Na₂SO₄ anidro. Il grezzo di reazione si purifica su colonna flash (CHCl₃ 95/MeOH 5) ottenendo 650 mg di 4-[2-(2-Amino-3-fenil-propossi)-etil]-piperidine-1-carbammico acido tert-butil estere 59 (1.79 mmoli, PM =362, Resa= 14 %)

MS (m/z): 263.1 (MH⁺) HPLC (metodo A): rt = 8.14 min

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 0.9-1.1 (dq, 2H, CH₂); 1.4 (s, 9H, (CH₃)₃); 1.45-1.7 (m, 5H, -CH-CH₂CH₂-O-, 2CH₂); 2.45(m, 1H, CH-D-phe-alaninolo); 2.6-2.8 (m, 3H, -CH-N-CH-, CH-D-phe); 3.0 (m, 1H, CH-NH₂); 3.1-3.5 (m, 4H, -CH₂-O-CH₂-); 3.8-3.9 (m, 2H, -CH-N-CH-); 7.1-7.3 (m, 5H, Ar-D-phe-alaninolo)..

ESEMPIO 60

(R) 4-{2-[2-({1-[(6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbonil)-amino]-ciclopentanecarbonil}-amino)-3-fenil-propossi]-etil}-piperidine-1-carbammico acido tert-butil estere (60)

Ad una soluzione di 2-(6-Metil-benzo[b]tiofene-2-il)-4-ciclopentil-1,3-ossazolin-5-one (0.197 gr, PM 285, 0.69 mmoli) in 10 mL di DMF si aggiunge il 4-[2-(2-Amino-3-fenil-propossi)-etil]-piperidine-1-carbammico acido tert-butil (0.25 gr, 0.69 mmoli, PM=362) sciolto in 5 mL di DMF. Si lascia la reazione a temperatura ambiente per 12 ore sotto agitazione.

Si trasferisce quindi in imbuto separatore con acetato di etile e si lava la fase organica con NaHCO₃ al 10%, quindi con *brine* e si secca su Na₂SO₄ anidro.

Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta si cromatografa il grezzo di

reazione su colonna flash (eluente cloroformio:metanolo 98/2).

Si ottengono 0.40 gr. di 4{2[2({1[(6-Metilbenzo[b]tiofene-2-carbonil)-amino]-ciclopentanecarbonil}-amino)-3-fenil-propossi]-etil}-piperidine-1-carbammico acido tert-butil estere 60 (resa 90%, PM= 647, 0.62 mmoli).

MS (m/z): 648.2 (MH^+) HPLC(metodo A): rt = 14.77

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 0.9 (m, 2H, CH_2); 1.2-2.0 (m, 21H, 3 CH_3 , 6 CH_2); 2.15 (m, 1H, $\underline{CH-CH_2-CH_2-O}$); 2.45 (s, 3H, CH_3); 2.6-2.8 (m, 4H, $\underline{CH_2-D}$ -fenilalaninolo, $\underline{CH-N-CH-}$); 3.2-3.4 (m, 4H, $-\underline{CH_2-O-CH_2-}$); 3.85 (m, 2H, $-CH-N-CH-$); 4.05 (m, 1H, $-\underline{CH-CH_2-Phe}$); 7.1-7.2 (m, 5H, $\underline{Ar-D}$ -fenilalaninolo), 7.25 (dd, 1H, $\underline{NH-CH}$ D-fenilalaninolo), 7.3 (d, 1H, C(5)-H), 7.8 (s, 1H, C(6)-H), 7.85 (d, 1H, C(4)-H), 8.2 (s, 1H, C(3)-H), 8.45 (s, 1H, \underline{CONH}).

ESEMPIO 61

(P) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-2-(2-piperidin-4-il-ethossi)-etilcarbamoil]-ciclopentil}-amide *Cloridrato (61)

0.4 gr. di 4{2[2({1[(6Metilbenzo[b]tiofene-2-carbonil)-amino]-ciclopentanecarbonil}-amino)-3-fenil-propossi]-etil}-piperidine-1-carbammico acido tert-butil estere (60, PM= 647, 0.62 mmoli), vengono disciolti in 5 mL di diossano e addizionati di 20 mL di una soluzione di HCl 4N in diossano, sotto agitazione e a temperatura ambiente; dopo 30 minuti si evapora la soluzione e il residuo gommoso viene portato a secco due volte da etere etilco. Il solido formatosi si tritura con etere etilco e si filtra su carta ottenendo 0.33 gr di 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-2-(2-piperidin-4-il-ethossi)-etilcarbamoil]-ciclopentil}-amide *Cloridrato 61 (PM=583.5, 91 % resa, 0.56 mmoli)

MS (m/z): 548.1 (MH^+) HPLC(metodo A): rt= 8.49 min

ESEMPIO 62

(R) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido [1-(1-benzil-2-{ 2-[1-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-ethossi}-etilcarbamoil)-ciclopentil]-amide (62)

100 mg di 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-2-(2-piperidin-4-ilethossi)etilcarbamoil]-ciclopentil}-amide *Cloridrato (61, PM=583.5, 0.17 mmoli) e 58 mg di 4-tetraidropiranil aldeide (PM=114, 0.51 mmoli) vengono sciolti in 20 mL di DCM anidro. A tale soluzione opalescente si aggiungono 110 mg di sodiotriacetossi boroiruro (PM=212, 0.51 mmoli). Si lascia il tutto sotto agitazione e sotto azoto a temperatura ambiente per 2 ore. Si evapora il solvente a pressione ridotta e si riprende con acetato di etile trasferendo il tutto in imbuto separatore; la fase organica viene lavata con NaHCO₃ hrine e si mette a seccare su Na₂SO₄. Dopo aver evaporato il solvente a pressione ridotta, si purifica il grezzo di reazione su colonna flash (eluente Cloroformio:MeOH 95/5), ottenendo 70 mg di 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido [1-(1-benzil-2-{ 2-[1-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-ethossi}-etilcarbamoil)-ciclopentil]-amide 62 (PM= 645, 0.108 mmoli, 64 % di resa)

MS (m/z): 646.1 (MH⁺) HPLC(metodo A): rt= 9.01min

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.0-1.7 (m,18H,CH₂);1.85-2.0 (m,5H, CH-N-CH, CH-O-CH-tetraidropirano, CH-CH₂-CH₂-N); 2.15 (m,1H, CH-CH₂-N); 2.45 (s,3H,CH₃); 2.65-2.8 (m, 4H, CH₂-D-fenil-alaninolo, CH-N-CH); 3.2-3.4 (m, 6H, -CH₂-O-CH₂-, -CH-O-CH-tetraidropirano); 3.85 (m, 2H, -CH-O-CH-tetraidropirano); 4.05 (m, 1H, -CH-CH₂-Phe); 7.1-7.2 (m,5H, Ar-D-phe

alaninolo), 7.25 (dd, 1H, NH-CH D-phe-alaninolo), 7.3 (d, 1H, C(5)-H), 7.8 (s, 1H, C(6)-H), 7.85 (d, 1H, C(4)-H), 8.2 (s, 1H, C(3)-H), 8.45 (s, 1H, CONH).

Metodi HPLC:

Fase mobile: A = H₂O + 0.1%TFA; B = MeCN +0.1% TFA

Metodo A

Colonna: Symmetry C18, 3.5 micron (4.6 x 100 mm)

Gradiente: 1' isocratica 10%B, 10' da 10%B a 80%B

Velocità di flusso: 1 mL/min

$\lambda = 220, 254 \text{ nm.}$

La valutazione dell'attività antagonista sui recettori NK-2 è stata eseguita con saggi di binding e funzionali secondo quanto già descritto in letteratura per gli antagonisti NK-2.

In particolare l'affinità dei composti per il recettore NK-2 umano è stata valutata in un test di binding utilizzando membrane di cellule CHO (Chinese hamster ovary) transfettate con il recettore NK-2 di ileo umano ed il radioligando [¹²⁵I]NKA (Amersham, attività aspecifica 2000 Ci/mmol) alla concentrazione di 100 pM in studi di competizione. Le sostanze in esame sono state testate in un range di concentrazione da 0.01 nM a 10mM. Al termine dell'incubazione (30 min., 20°C) i campioni sono stati filtrati e la radioattività è stata determinata usando un gamma-counter

I dati della tabella I sono stati ottenuti per alcuni composti di formula generale (I) e riguardano i valori di affinità al recettore NK-2 umano:

TABELLA I

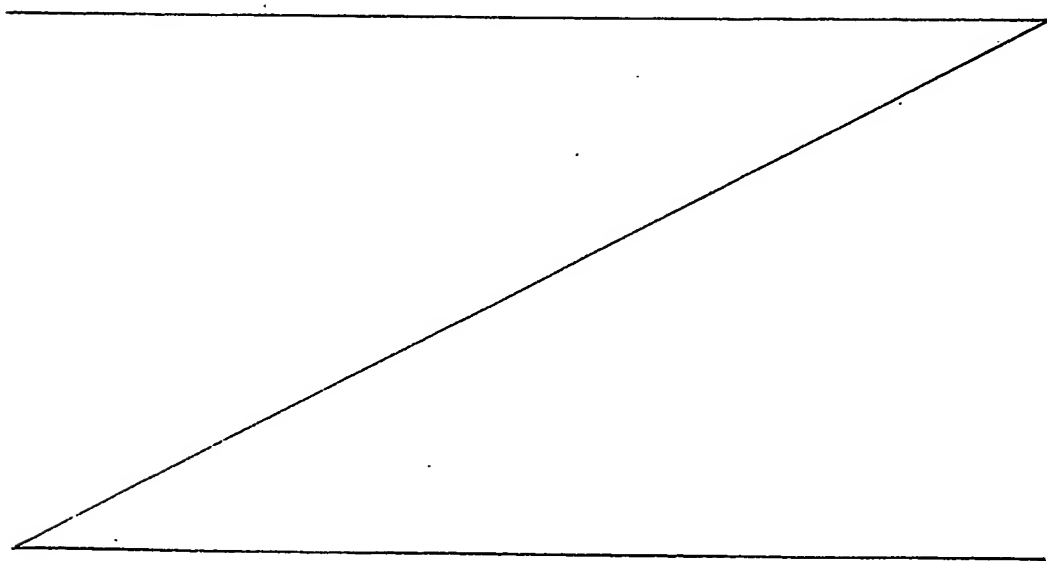
<u>Composti</u>	<u>pKi</u>	<u>Composti</u>	<u>pKi</u>
Esempio 46	9.2	Esempio 50	9.9

Esempio 51	10.1	Esempio 52	10.1
Esempio 53	8.7	Esempio 54	10.3
Esempio 55	10.0	Esempio 62	9.3
Esempio 58	9.9		

I composti di formula (I), possono essere manipolati secondo le comuni tecniche note in farmacopea in modo da preparare composizione adatte per l'uso orale, intranasale, parenterale, sublinguale, inalatorio, transdermico, locale o rettale secondo quanto noto in letteratura per questo tipo di prodotti; le singole forme di somministrazione comprendono le forme per via orale, fra cui le compresse, capsule, polveri, granulati, e le soluzioni o sospensioni orali, le forme di somministrazione sublinguale, intranasale, gli aerosol, gli impianti, le forme di amministrazione sottocutanea,, intramuscolare, intravenosa o intraoculare e le forme di amministrazione rettale. Le dosi efficaci sono di 0.1 - 50 mg/kg di peso corporeo. Per l'essere umano la dose può variare di preferenza da 0.5 a 4000 mg al giorno, in particolare da 2.5 a 1000 mg in base all'età del soggetto e al tipo di trattamento. Il trattamento è condotto somministrando al paziente la quantità richiesta da 1 a 4 volte al giorno per periodi di tempo fino a due settimane o comunque fino alla remissione dei sintomi; per patologie croniche la somministrazione può avvenire per periodi di tempo considerevolmente più lunghi in base al giudizio del medico curante. Per la loro elevata attività antagonista sul recettore NK-2 delle tachichinine, si rivelano utili per il trattamento di malattie in cui la neurochinina A svolge un ruolo patogenetico, ed in modo particolare: in patologie di tipo

- respiratorio croniche ostruttive, come asma e rinite allergica, tosse, bronchite,

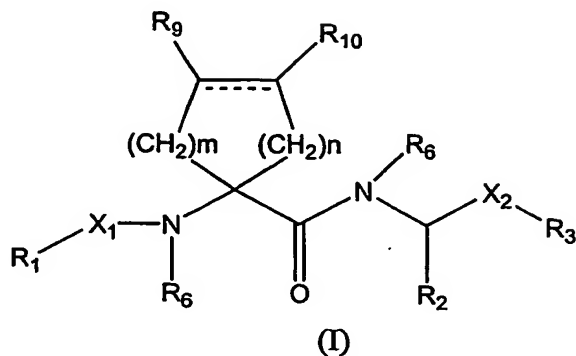
- oftalmico, come congiuntiviti o vitreoretinopatie
- cutaneo, come dermatiti allergiche e da contatto, dermatiti atopiche, eczema, prurito, psoriasi, bruciture, in particolare scottature solari,
- intestinale, come colon irritabile, colite ulcerosa, morbo di Crohn, diarree
- gastrico quali nausea o emesi
- prostatite, vescica neurologica, incontinenza urinaria, cistite, uretrite, nefrite, disfunzioni erettili
- tumorali, autoimmunitarie o associate all'AIDS
- del sistema nervoso centrale quali ansia depressione, schizofrenia, demenza, epilessia, malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, la dipendenza dalla droga, l'alcoolismo, la corea di Huntington, le malattie neurodegenerative ed i disordini somatici quali lo stress
- dolorose. in particolare dolore viscerale. neuriti. neuralgie
- cardiovascolari quali ipertensione, edemi, trombosi, angina, spasmi vascolari,
- infiammatorie, artriti, artrite reumatoide.





RIVENDICAZIONI

1) Composti di formula generale (I):



in cui:

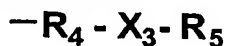
- X1 è un gruppo -NR₆-CO-, -CO-, -NR₆-CS-
- R1 è un gruppo arile scelto fra piridina, tiofene, benzene, naftalene, bifenile, fenil-tiofene, benzotiofene, benzofurano, indolo N-sostituito con un gruppo R₇; dove tale gruppo arile può essere eventualmente sostituito con uno o più gruppi indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometilco), C1-6 alchilossi, eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometossilico), -OH, -NHR₇, -N(R₇)₂, -SR₇, -CONHR₇, -COR₇, -COOR₇, -R₈COOR₇, -OR₈COOR₇, -R₈COR₇, -CONHR₇, -R₈CONHR₇, -NHCOR₇, -nitro, dove R₇ è idrogeno o C1-6 alchile a catena lineare o ramificata, e R₈ è un gruppo C1-6 alchilene a catena lineare o ramificata;
- R₆ è scelto da un gruppo costituito da idrogeno o un C1-6 alchile a catena lineare o ramificata;
- la linea spezzata indica un possibile doppio legame ed n ed m possono essere indipendentemente 0, 1, 2;

- R9 ed R10 sono scelti indipendentemente nel gruppo idrogeno, C1-6 alchile o possono essere collegati a formare un gruppo aromatico scelto in un gruppo fenile

- X2 è scelto nel gruppo costituito da $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_q-CO-$, $-(CH_2)_s-O-$, $(CH_2)_q-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-CO-$, $CH=CH-O-(CH_2)_q-$ dove p può essere 2, 3, 4; q può essere 2, 3, 4; ed s può essere 1, 2;

- R2 è scelto da un gruppo costituito da un radicale aril-alchilico o arilico dove la parte arilica è scelta in un gruppo costituito da benzotiofene, indolo, piridina, pirrolo, benzofurano, tiofene, benzene, naftalene, imidazolo, bifenile, e può essere eventualmente sostituito con uno o più sostituenti indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente sostituiti con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometilco), C1-6 alchilossi. eventualmente sostituiti con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometossilico), $-OH$, $-NHR_7$, $-N(R_7)_2$, $-SR_7$, $-CONHR_7$, $-COR_7$, $-COOR_7$, $-R_8COOR_7$, $-OR_8COOR_7$, $-R_8COR_7$, $-CONHR_7$, $-R_8CONHR_7$, $-NHCOR_7$, $-nitro$, dove R7 è idrogeno o C1-6 alchile a catena lineare o ramificata, e R8 è un gruppo C1-6 alchilene a catena lineare o ramificata,

- R3 contiene almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche ed è scelto da un gruppo di formula generale:



dove: R4 è scelto da un gruppo costituito da:

- un gruppo amminico $-NR_6-$,

- un eterociclo alifatico contenente uno o due eteroatomi scelti fra N, S e O, ed eventualmente sostituito con uno o due gruppi C1-6 alchile;

X3 può essere un semplice legame oppure è scelto nel gruppo costituito da - (CH₂)_t-, -CO-, -O-(CH₂)_t-, -O-, -NH-CO-CH₂-, -NH-CO- ove t può essere 1, 2, 3;

R5 è:

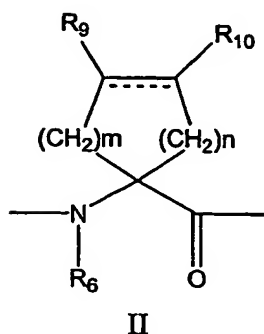
- un eterociclico alifatico, scelto nel gruppo costituito da pirrolidina, piperidina, morfolina, tetraidropirano, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano, 1,4-dioxa-spiro [4,5]decano, dioxano, eventualmente sostituite con uno o più gruppi C1-6 alchile, idrossimetile, -OH, cianometile, C1-6 alchilossi

- un gruppo scelto fra -NR₁₁R₁₂, -OR₁₁ ove R₁₁, R₁₂ sono indipendentemente scelti nel gruppo: idrogeno, C1-6 alchile.

- un arile scelto fra tiofene, piridina, furano o fenile eventualmente sostituito con uno o più gruppi alogeno, C1-6 alchile, C1-6 alchilossi, OH;

i sali farmaceuticamente accettabili dei composti di formula (I) con acidi organici ed inorganici scelti nel gruppo: acido cloridrico, solforico, fosforico, acetico, trifluoroacetico, ossalico, malonico, maleico, fumarico, succinico, tartarico e citrico; i possibili isomeri ottici in forma di enantiomeri o diastereoisomeri puri o in forma di miscele racemiche o non di detti isomeri; i composti 'retroinversi', cioè i composti aventi la struttura di formula generale (I), ma in cui uno o più legami ammidici vengono invertiti.

2) Composti secondo la rivendicazione 1, in cui il residuo amminoacidoico di formula generale II:



è scelto nel gruppo costituito dai residui amminoacidici di: acido 1-amminocicloesano-1-carbossilico, acido 1-amminociclopentano-1-carbossilico, acido 1-amminociclopent-3-ene-1-carbossilico, acido 1-amminoindano-1-carbossilico, acido 2-amminoindano-2-carbossilico, acido 2-amminotetralina-2-carbossilico, e gli altri gruppi sono come definiti precedentemente.

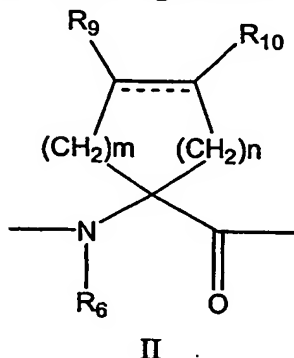
3) Composti secondo la rivendicazione 2, in cui:

- X1 è un gruppo CO
- R1 è un gruppo arile scelto fra naftalene, benzotiofene, benzofurano, indolo N-sostituito con un gruppo R7; ove tale gruppo arile è eventualmente sostituito con uno o più gruppi indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometilco), C1-6 alchilossi, eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre (p.e. gruppo trifluorometossilico), -OH, -NHR7, -N(R7)2, -SR7, -CONHR7, -COR7, -COOR7, -R8COOR7, -OR8COOR7, -R8COR7, -CONHR7, -R8CONHR7, -NHCOR7, -nitro, dove R7 è idrogeno o C1-6 alchile a catena lineare o ramificata, e R8 è un gruppo C1-6 alchilene a catena lineare o ramificata;



- R6 è scelto da un gruppo costituito da idrogeno o un C1-6 alchile a catena lineare o ramificata;

- il residuo amminoacidoico di formula generale II:

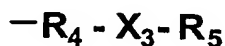


è scelto nel gruppo costituito da residui amminoacidoici di: acido 1-amminocicloesano-1-carbossilico, acido 1-amminociclopentano-1-carbossilico,

- R2 è un gruppo fenilmetile eventualmente sostituito sulla parte fenilica con uno o due gruppi indipendentemente scelti tra alogeno, C1-6 alchile, C1-6 alchilossi, OH

- X2 è come precedentemente definito

- R3 contiene almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche e rappresenta un gruppo:



in cui R4 è scelto nel gruppo:

- un gruppo amminico $-NR_6-$,

- un eterociclo alifatico scelto fra piperidina, piperazina, pirrolidina eventualmente sostituito con uno o due gruppi C1-6 alchile;

X3 può essere un semplice legame oppure è scelto nel gruppo costituito da $-(CH_2)_t-$, $-CO-$, ove t può essere 1, 2, 3;

R5 è:

- un eterociclico alifatico, scelto nel gruppo costituito tetraidropirano, morfolina, piperidina eventualmente sostituite con uno o più gruppi C1-6 alchile, idrossimetile, -OH, cianometile, C1-6 alchilossi
- un gruppo scelto fra $-NR_{11}R_{12}$, $-OR_{11}$ ove R_{11} , R_{12} sono indipendentemente scelti nel gruppo: idrogeno, C1-6 alchile.
- un arile scelto fra tiofene, furano o fenile eventualmente sostituito con uno o più gruppi alogeno, C1-6 alchile, C1-6 alchilossi, OH;

4) Composti secondo la rivendicazione 3, in cui:

X1 è un gruppo $-\text{CO}-$

R1 è un gruppo benzotiofene, che può essere eventualmente sostituito con uno o due gruppi indipendentemente scelti fra alogeno, C1-6 alchile eventualmente sostituito con un numero di atomi di fluoro non superiore a tre,

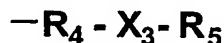
il residuo amminoacidoico di formula generale (III) è acido 1-amminociclopentano-1-carbossilico,

R6 è idrogeno;

R2 è fenil-metile con il gruppo fenile eventualmente sostituito con un C1-6 alchile;

X2 è scelto nel gruppo costituito da $-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-CO-}$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-O-}$, $(\text{CH}_2)_q-$, $-\text{CH}=\text{CH-}$, $-\text{CH}=\text{CH-CO-}$, dove p è 3; q è 2: ed s è 1;

R3 contiene almeno un gruppo amminico con caratteristiche basiche e rappresenta un gruppo:



in cui

R4 è scelto da un gruppo costituito da:

- un gruppo amminico $-\text{NR}_6-$,

- un eterociclo alifatico scelto fra piperidina e piperazina

X3 può essere un semplice legame oppure è scelto nel gruppo costituito da -

(CH₂)_t-, -CO-, ove t può essere 1, 2, 3;

R5 è:

- un tetraidropirano,
- un gruppo scelto fra -NR₁₁R₁₂, -OR₁₁ ove R₁₁, R₁₂ sono indipendentemente scelti nel gruppo: idrogeno, metile.

- un fenile

R6 è idrogeno

5) Composti secondo la rivendicazione 4, che sono i seguenti:

- (R) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(3-dimetil amino-propilcarbamoil)-allilcarbamoil]-ciclopentil}-amide
- (R) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(2-dimetil amino-etilcarbamoil)-allilcarbamoil]-ciclopentil}-amide
- (S) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(3-dimetil amino-propilcarbamoil)-propilcarbamoil]-ciclopentil}-amide
- (S) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-3-(2-dimetil amino-etilcarbamoil)-propilcarbamoil]-ciclopentil}-amide
- (S) Benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido {1-[1-benzil-4-(4-benzil-piperidin-1-il)-butilcarbamoil]-ciclopentil}-amide
- (S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-osso-4-[4-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide
- (S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-osso-4-[4-(tetraidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide

- (S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[4-(2-Idrossi-etil)-piperidin-1-il]-4-osso-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide
- (S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[4-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide
- (S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[4-(tetraidro-piran-4-carbonil)-piperazin-1-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide
- (S) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido (1-{1-benzil-4-[1-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-butilcarbamoil}-ciclopentil)-amide
- (R) 6-Metil-benzo[b]tiofene-2-carbossilico acido [1-(1-benzil-2-{ 2-[1-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-ethossi}-etilcarbamoil)-ciclopentil]-amide

6) Uso dei composti secondo le rivendicazioni 1 – 5 per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nel trattamento di patologie legate alla stimolazione del recettore NK-2.

7) Uso dei composti secondo la rivendicazione 6 per la preparazione di composizioni farmaceutiche per il trattamento di patologie di tipo respiratorio, come asma e rinite allergica, oftalmico, come congiuntiviti, cutaneo, come dermatiti allergiche e da contatto e psoriasi, intestinale, come colon irritabile, colite ulcerosa e morbo di Crohn, urinario, come cistite e incontinenza, disfunzioni erettili, del sistema nervoso centrale, come ansia, depressione o schizofrenia, oppure patologie tumorali, autoimmunitarie o correlate all'AIDS.

8). Composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo almeno uno dei composti di formula generale (I) secondo le rivendicazioni 1-5, o miscele degli stessi.



9) Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 8, contenenti inoltre eccipienti e diluenti farmaceuticamente accettabili..

10) Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 8 e 9 per il trattamento di patologie legate alla stimolazione del recettore NK-2 ed in particolare per il trattamento di patologie di tipo respiratorio, come asma e rinite allergica, oftalmico, come congiuntiviti, cutaneo, come dermatiti allergiche e da contatto e psoriasi, intestinale, come colon irritabile, colite ulcerosa e morbo di Crohn, urinario, come cistite e incontinenza, disfunzioni erettili, del sistema nervoso centrale, come ansia, depressione o schizofrenia, oppure patologie tumorali, autoimmunitarie o correlate all'AIDS.

Firenze, 24 Aprile 2003

p. MENARINI RICERCHE Spa

Il Mandatario

Dr. Livio Brighenti della NOTARBARTOLO & GERVASI SpA

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.